

Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen

Version 2.0 – April 2025

AWMF-Registernummer: 032-054OL

Leitlinie (Langversion)

**Das ist neu!
Das hat sich geändert!**

Vorwort

Supportive Therapie hilft, die Lebensqualität zu verbessern, therapiebedingte Nebenwirkungen zu reduzieren und die Patientinnen und Patienten während der oft belastenden onkologischen Therapien zu stabilisieren. Sie ist es, die die Basis für eine verträgliche Behandlung schafft und die Betroffenen in den Mittelpunkt rückt.

Diese aktualisierte Version spiegelt den derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand wider und berücksichtigt weitere wichtige Themen wie Kardiotoxizität und zentrale Neurotoxizität. Neu hinzugekommen sind zudem Kapitel zu den Nebenwirkungen bei Bestrahlung des Urogenitaltrakts und der komplexe Part der Immuntherapie, um den sich veränderten Therapielandschaften Rechnung zu tragen.

Die Unterstützung von Patientinnen und Patienten, die an Krebs erkrankt sind, erfordert ein fundiertes, interdisziplinäres und multidisziplinäres Vorgehen.

Ziel dieser Leitlinie ist es, den Behandelnden eine evidenzbasierte Handlungsanleitung zur Verfügung zu stellen, um eine bestmögliche und patientenzentrierte Versorgung sicherzustellen. Die Fortschreibung und Aktualisierung dieser Leitlinie erfolgte in enger Zusammenarbeit von Expertinnen und Experten aus verschiedenen Fachgebieten, unter den Maßgaben des Onkologischen Leitlinienprogrammes und der AWMF. Wir danken allen Mitwirkenden für ihr großes Engagement.

**Das ist neu!
Das hat sich geändert!**

Wesentliche Neuerungen

September 2024, Version 2.0

Formal:

Die Leitlinie wurde vollständig aktualisiert und um vier Themen bzw. Themenkomplexe erweitert:

Erweiterung der folgenden Kapitel:

Hauttoxizität, Kapitel 8: neu Kapitel 8.6 Arzneimittellexantheme
Neurotoxizität, Kapitel 9: neu Kapitel 9.1 Zentrale Neurotoxizität
Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie, Kapitel 11: neu Kapitel 11.14
Urogenitaltrakt

Erweiterung um zwei neue Themen:

Kardiotoxizität, Kapitel 14
Immunvermittelte Nebenwirkungen (irAE) durch Immuncheckpoint-Inhibitoren, Kapitel 13

- Die Bewertung neuer Literatur erfolgte nach OXFORD-Kriterien in der Version von 2011. Bereits bewertete Literatur aus den Vorversionen wurde nicht neu bewertet.
- Auf Maßgabe des Onkologischen Leitlinienprogrammes wird in der aktuellen Fassung immer nur eine Empfehlung oder Statement pro Empfehlungskasten dargestellt; das führte zur Trennung und Aufteilung diverser Mehrfachempfehlungen der Vorversion in separate Einzelempfehlungen
- Statements wurden kritisch überprüft und wenn möglich und sinnvoll Empfehlungen formuliert, diskutiert und abgestimmt.
- Der gesamte Leitlinientext wurde nach ausführlicher Diskussion in der Leitliniengruppe gendergerecht überarbeitet.

Die weiteren Änderungen werden in folgender Übersicht
Zusammenstellung der wichtigsten Aktualisierungen und Änderungen im Vergleich zur Langversion 1.3 kapitelweise dargestellt.

Zusammenstellung der wichtigsten Aktualisierungen und Änderungen Kapitel 3- 12

Kapitel 3

Tumor-assoziierte Anämie

3.5.2 Eisensubstitution

Statement zu Eisensubstitution bei
Chemotherapie-assoziiierter Anämie

Kapitel 4

Prophylaxe der Tumorthherapie-induzierten Neutropenie mit Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF)

4.2 G-CSF bei afebriler Neutropenie

Empfehlung statt Statement

Zusammenstellung der wichtigsten Aktualisierungen und Änderungen Kapitel 3- 12	
4.5 - 4.13 Prophylaxe der Prophylaxe der Tumorthherapie-induzierten Neutropenie mit Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF)	Anpassung der Risikoklassifizierung der febrilen Neutropenie von fünf auf vier Risikoklassen
4.14 Prophylaxe der Tumorthherapie-induzierten Neutropenie mit Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF)-akute Leukämien	In Anpassung an aktuelle Studienprotokolle im Bereich der akuten Leukämien Änderung der „sollt nicht“-Empfehlung für G-CSF auf eine „kann“-Option
4.19 Prophylaxe der Tumorthherapie-induzierten Neutropenie mit Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF)-Therapie	„kann“-Empfehlung für G-CSF bei Therapie-assoziiierter febriler Neutropenie bzw. dokumentierten Infektionen bei Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf
NEU: 4.20 Prophylaxe der Tumorthherapie-induzierten Neutropenie mit Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF), Stellenwert von G-CSF in der Radioonkologie	keine Empfehlung für G-CSF in diesem Setting
Kapitel 5	
Tumorthherapie-induzierte Nausea und Emesis	
NEU: 5.3 Tumortheriespezifische Risikofaktoren	Aktualisierung der Risikoklassifizierung der Substanzen zugelassen seit 2017
NEU: 5.3 Tumorthherapie-induzierte Nausea und Emesis, Tumortheriespezifische Risikofaktoren, orale Tumortheraeutika	Anpassung der Risikoklassifizierung für orale Tumortheraeutika in zwei statt vier Emetogenitätsklassen
5.5/ 5.7 Prophylaxe der medikamentösen Tumorthherapie-induzierten Nausea und Emesis, hoch emetogene medikamentöse Tumorthherapie	Veränderter Stellenwert von Olanzapin in der antiemetischen Prophylaxe: Hinzunahme bei hoch emetogener Chemotherapie
5.11 Prophylaxe der medikamentösen Tumorthherapie-induzierten Nausea und Emesis, moderat emetogene medikamentöse Tumorthherapie	Erweiterung der antiemetischen Prophylaxe bei Carboplatin

Zusammenstellung der wichtigsten Aktualisierungen und Änderungen Kapitel 3- 12	
5.20 Prophylaxe der medikamentösen Tumorthherapie-induzierten Nausea und Emesis, Hochdosischemotherapie	Veränderter Stellenwert von Olanzapin in der antiemetischen Prophylaxe: Hinzunahme bei Hochdosischemotherapie
NEU: 5.21 Prophylaxe der medikamentösen Tumorthherapie-induzierten Nausea und Emesis, kontinuierliche orale Tumorthherapie	Therapiealgorithmus als mögliche Vorgehensweise der antiemetischen Prophylaxe bei mehrtätigen oralen Tumorthapien
Kapitel 6	
Tumorthherapie-induzierte Diarrhoe	
6.2 Tumorthherapie-induzierte Diarrhoe, substanzspezifische Risikofaktoren	Empfehlung für die Routinetestung der DPYD-Varianten vor einer 5-FU-haltigen Therapie
NEU: 6.2 Tumorthherapie-induzierte Diarrhoe, Risikofaktoren	Prophylaxe des cholinergen Syndroms unter Irinotecan
6.5 Tumorthherapie-induzierte Diarrhoe, medikamentöse Prophylaxe	Abschwächung der Aussage zu Probiotika, Präbiotika und Synbiotika bei heterogener Datenlage
NEU: 6.8 Tumorthherapie-induzierte Diarrhoe, Therapie	Therapie des cholinergen Syndroms unter Irinotecan
Kapitel 7	
Orale Mukositis	
7.4 Orale Mukositis durch systemische Tumorthherapie medikamentöse Prophylaxe, allgemeine Maßnahmen zur Prävention	stärkerer Empfehlungsgrad für Spülung mit NaCl 0,9 in Berücksichtigung des Kosten-Nutzen-Effekts und unzureichender Alternativen
7.7 Orale Mukositis durch systemische Tumorthherapie medikamentöse Prophylaxe	Abwertung des Nutzen für Sucralfat
7.8 Orale Mukositis durch systemische Tumorthherapie medikamentöse Prophylaxe	Neubewertung Glutamin bei der Prophylaxe der oralen Mukositis unter Chemotherapie

Zusammenstellung der wichtigsten Aktualisierungen und Änderungen Kapitel 3- 12	
7.9, 7.15 Orale Mukositis durch systemische Tumorthherapie Medikamentöse Prophylaxe	Aktualisierung und Erweiterung der Zusammenstellung der Medikamente ohne ausreichende Evidenz für Nutzen oder Schaden
7.10 Orale Mukositis durch systemische Tumorthherapie Prophylaxe oraler Mukositis bei HSZT	stärkerer Empfehlungsgrad für Verwendung von Kryotherapie bei Hochdosistherapie mit Melphalan
7.24 Orale Mukositis durch systemische Tumorthherapie Therapie der oralen Mukositis bei HSZT	Aktualisierung und Erweiterung der Zusammenstellung der Medikamente ohne ausreichende Evidenz für Nutzen oder Schaden
Kapitel 8	
Tumorthherapie-induzierte Hauttoxizität	
8.4 Tumorthherapie-induzierte Hauttoxizität, Prophylaxe des Akneiformen Exanthem (Rash)	Option der Verwendung topischer Glukokortikoide bereits in der Prophylaxe des akneiformen Exanthems
8.5 Tumorthherapie-induzierte Hauttoxizität, Prophylaxe des Akneiformen Exanthem (Rash)	keine Empfehlung für Vitamin K haltige Externa zur Prophylaxe des EGFRi-induzierten Exanthems
8.30 Tumorthherapie-induzierte Hauttoxizität Prophylaxe der Nagelveränderungen	Umbewertung der Wirksamkeit einer Prophylaxe von Nagelveränderungen unter Docetaxel durch Kühlung
8.14 Tumorthherapie-induzierte Hauttoxizität, Prophylaxe der Alopezie	Aktualisierung der Substanzen mit unzureichender Evidenz für oder gegen Empfehlung
NEU: 8.26 Tumorthherapie-induzierte Hauttoxizität, Therapie des Hand-Fuß-Syndroms	keine Wirksamkeit von Sildenafil oder Pyridoxin topisch in der Therapie des Hand-Fuß-Syndroms
8.27 Tumorthherapie-induzierte Hauttoxizität, Therapie des Hand-Fuß-Syndroms	Aktualisierung der Substanzen mit unzureichender Evidenz für oder gegen Empfehlung
8.40 Tumorthherapie-induzierte Hauttoxizität, Therapie des Pruritus	Omalizumab als Therapieoption bei therapierefraktärem Pruritus

Zusammenstellung der wichtigsten Aktualisierungen und Änderungen Kapitel 3- 12	
Kapitel 9	
Neurotoxizität	
NEU: 9.19 Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie (CIPN), Prophylaxe	Möglichkeit der Prophylaxe einer Taxan-induzierten Polyneuropathie mit einer Kryotherapie oder Kompressionstherapie
9.26 Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie (CIPN), Therapie neuropathischer Schmerz	Aufwertung der Therapieempfehlung für Pregabalin bei neuropathischem Schmerz
Kapitel 10	
Ossäre Komplikationen	
10.1 Ossäre Komplikationen, Diagnostik und Therapie der SREs	Zusammenfassung der symptom- und lokalisationsbezogenen Empfehlungen in einer Abbildung
10.4, 10.19 Ossäre Komplikationen, Diagnostik/ Therapie	Eingrenzung des Zeitfenster bis zur Durchführung der Diagnostik bzw. Intervention bei ossären Manifestationen mit Myelonkompression
10.10 Ossäre Komplikationen, osteoprotektive Medikamente, Zoledronsäure	Zusammenführung der Empfehlung bezüglich Applikationsintervall von Zoledronsäure bei Mammakarzinom und anderen soliden Tumoren
10.12 Ossäre Komplikationen, osteoprotektive Medikamente, Denosumab	Rebound-Phänomen nach Absetzen von Denosumab
10.19, 10.20, 10.24, 10.25 Ossäre Komplikationen, Therapie, Chirurgie, Strahlentherapie	Zusammenführung und Anpassung der Empfehlungen bezüglich Intervention bei Myelonkompression, Strahlentherapie bzw. Chirurgie gefolgt von strahlentherapeutischer Intervention und deren Reihenfolge
Kapitel 11	
Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie	
Radiogene Proktitis	

Zusammenstellung der wichtigsten Aktualisierungen und Änderungen Kapitel 3- 12	
11.3, 11.7, 11.8, 11.9 radiogene Proktitis, Prophylaxe der radiogenen Proktitis	Aktualisierung der Medikamente, die nicht dienlich sind zur Prophylaxe der radiogenen Proktitis
NEU: 11.11 radiogene Proktitis, Prophylaxe der radiogenen Proktitis	Aussage zur Wirksamkeit implantierbarer Abstandhalter vor der perkutanen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms
NEU: 11.12 radiogene Proktitis, Prophylaxe der radiogenen Proktitis	Verzicht von Lochbrettern bei intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT)
NEU: 11.14 radiogene Proktitis, Prophylaxe der radiogenen Proktitis	Aussage zur Lactobazillen per os (in Kombination mit Bifidobakterien)
11.15, 11.16 radiogene Proktitis, Prophylaxe der radiogenen Proktitis	Aktualisierung der Substanzen mit unzureichender Evidenz für oder gegen Empfehlung bzw. fehlender Wirksamkeit zur Prophylaxe der akuten Proktitis
11.18 radiogene Proktitis, Therapie der akuten radiogenen Proktitis	keine Empfehlung für oder gegen Aloe vera
11.25, 11.27, 11.28 radiogene Proktitis, Therapie der chronischen radiogenen Proktitis	Aktualisierung der Anwendungsoptionen bei chronischer radiogener Proktitis mit
11.33 radiogene Proktitis, Therapie der chronischen radiogenen Proktitis	Argon-Plasma-Laser als Behandlungsoption bei therapierefraktärer Hb-wirksamer Blutung unter später radiogener Proktitis
Radiogene Enteropathie/ Enteritis	
11.35 Akute Enteropathie/ Enteritis, Prophylaxe der Radiotherapie induzierten Diarrhoe	keine Prophylaxe der akuten radiogenen Enteritis mit oralen Aminosälicylaten
11.40 Akute Enteropathie/ Enteritis, Prophylaxe der Radiotherapie induzierten Diarrhoe	Option der Einnahme von Probiotika zur Prophylaxe der radiogenen Enteritis
NEU: 11.45, 11.46 Akute Enteropathie/ Enteritis,	Empfehlung zur Ernährungsberatung sowie ballaststoffreicher Kost

Zusammenstellung der wichtigsten Aktualisierungen und Änderungen Kapitel 3- 12	
Therapie der Radiotherapie induzierten Diarrhoe	
11.50 Akute Enteropathie/ Enteritis, Therapie der Radiotherapie induzierten Diarrhoe	keine Verwendung von Glutamin bei der Therapie der akuten radiogenen Enteritis
Radiodermatitis	
11.56 Radiodermatitis, Prophylaxe der Radiodermatitis	Neubewertung: kein Einsatz von Silbersulfadiazin-Creme 1 % zur Prophylaxe der Radiodermatitis
11.59 Radiodermatitis, Prophylaxe der Radiodermatitis	Diskussion der Photobiomodulationstherapie (Low-Level-Laser-Therapie) in der Indikation der Prophylaxe der Radiodermatitis.
11.60 -11.63 Radiodermatitis, Prophylaxe der Radiodermatitis	Diskussionen bezüglich Barrierschicht bildender Film- und Folienverbände, Langschutz-Hautschutz Creme , sprühbarem Hautschutzfilm
Osteoradionekrose	
11.75 Osteoradionekrose, Prophylaxe der Osteoradionekrose im Kieferbereich	kein Einsatz der hyperbaren Sauerstofftherapie in der Prophylaxe der Osteoradionekrose
Radiogene Mukositis	
11.83, 11.84, 11.85, 11.86, 11.91, 11.92, 11.94 Radiogene Mukositis medikamentöse Prophylaxe	Aktualisierung der Empfehlungen für oder gegen Medikamente Prophylaxe der oralen Mukositis
11.100 Radiogene Mukositis medikamentöse Therapie	Aktualisierung der Empfehlungen für oder gegen Medikamente Therapie der oralen Mukositis
Radiogene Xerostomie	
11.105Radiogene Xerostomie, Prophylaxe der radiogenen Xerostomie	Bethanechol als mögliches Prophylaktikum in der radiogenen Xerostomie

Zusammenstellung der wichtigsten Aktualisierungen und Änderungen Kapitel 3- 12	
11.110, 11.111, 11.116 Radiogene Xerostomie, Therapie der radiogenen Xerostomie	Aktualisierung der Substanzen, die keinen Effekt auf die Therapie der radiogenen Xerostomie haben
Radiogene Pneumonitis	
11.114, 11.115 Radiogene Pneumonitis, Prophylaxe der Radiogenen Pneumonitis	keine ausreichende Evidenz für die Verwendung von Captopril/ Lisinopril bzw. Beclometason und Pentoxifyllin in der Prophylaxe der radiogenen Pneumonitis
11.118 Radiogene Pneumonitis, Therapie der radiogenen Pneumonitis und Fibrose	Optionen des inhalativen Glukokortikoids bei geringgradiger Pneumonitis
Strahlenfolgen an Gehirn und Rückenmark	
NEU: 11.143, 11.144 Strahlenfolgen an Gehirn und Rückenmark, Therapie unerwünschter ZNS-Wirkungen	Diskussion der Optionen der kritischen Indikationsstellung von Dexamethason bei symptomlosen radiogenem Ödem oder bei zeitgleicher Immuncheckpoint-Therapie
NEU: 11.150 Strahlenfolgen an Gehirn und Rückenmark, Therapie unerwünschter ZNS-Wirkungen	keine Wirksamkeit hyperbarer Sauerstofftherapie bei symptomatischer Gehirnektrose
Kapitel 12	
Paravsate	
NEU: 12.2 Tumorthera­piespezifische Risikofaktoren	Aktualisierung der Risikoklassifizierung der i.v. medikamentösen Tumorthera­peutika zugelassen seit 2017 sowie Einführung des Terminus „neutrals“ an Stelle des „non vesicans“
12.13 Paravasate, Antidota	Diskussion der Indikationsstellung der Hyaluronidase bei verändertem Zulassungsstatus

Inhalt

Vorwort	2
Wesentliche Neuerungen	3
1 Informationen zu dieser Leitlinie.....	23
1.1 Herausgeber	23
1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)	23
1.3 Finanzierung der Leitlinie	24
1.4 Kontakt.....	24
1.5 Zitierweise	24
1.6 Besonderer Hinweis	24
1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	25
1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	25
1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe	26
1.9.1 Koordination.....	27
1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	28
1.9.3 Arbeitsgruppen.....	33
1.9.4 Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)	36
1.9.5 Patientenbeteiligung	36
1.9.6 Methodische Begleitung	36
1.10 Abkürzungsverzeichnis	37
2 Einführung	55
2.1 Geltungsbereich und Zweck.....	55
2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung	55
2.1.2 Adressaten	56
2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	56
2.2 Grundlagen der Methodik.....	56
2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung	57
2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung	59
2.2.3 Statements	60
2.2.4 Expertenkonsens (EK)	60

2.2.5	Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	60
3	Tumor-assoziierte Anämie	63
3.1	Definition und klinisches Erscheinungsbild	63
3.1.1	Definition der Anämie	63
3.1.2	Klinisches Erscheinungsbild	63
3.2	Pathophysiologie der Anämie bei chronischer Erkrankung	64
3.3	Inzidenz der Tumor-assoziierten Anämie	64
3.4	Diagnostik	65
3.4.1	Übersicht über diagnostisches Vorgehen	65
3.5	Therapieoptionen bei Tumor-assoziiierter Anämie	67
3.5.1	Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA) bei Chemotherapie-assoziiierter Anämie.....	68
3.5.2	Eisensubstitution	71
3.5.3	Transfusion von Erythrozytenkonzentraten	75
3.5.4	Weitere Interventionen zur Korrektur einer Anämie (komplementäre oder alternative Medizin)	84
3.5.5	Chemoprotektiva	85
3.6	Anmerkung – Anämie in der Radioonkologie.....	85
3.6.1	Transfusion	85
3.6.2	Erythropoetin (EPO).....	87
4	Prophylaxe der Tumorthherapie-induzierten Neutropenie mit Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF)	89
4.1	Indikation der G-CSF-Gabe	90
4.2	G-CSF bei afebriler Neutropenie	90
4.3	Patient*innenindividuelle Risikofaktoren für eine erhöhte Inzidenz der febrilen Neutropenie	90
4.4	Risikoklassifikation einer febrilen Neutropenie.....	94
4.5	Risiko der febrilen Neutropenie für einzelne Tumorthherapie-Regime.....	94
4.6	Empfehlung für die primäre G-CSF-Prophylaxe in Abhängigkeit des febrilen Neutropenierisikos	96
4.6.1	Solide Tumoren	96
4.6.2	Lymphome.....	98
4.6.3	Akute Leukämien	100
4.7	Sekundäre G-CSF-Prophylaxe.....	102

4.8	Zusammenfassung der prophylaktischen G-CSF-Gabe	103
4.9	G-CSF Präparate und Dosierungen.....	103
4.10	G-CSF Applikationszeitraum.....	104
4.10.1	Applikationszeitraum: kurzwirksames G-CSF	104
4.10.2	Applikationszeitraum: langwirksames G-CSF.....	105
4.11	G-CSF Applikationsdauer zur Prophylaxe der febrilen Neutropenie	105
4.12	G-CSF Einsatz zur dosisdichten oder dosisintensiven Tumorthherapie	107
4.13	G-CSF zur Therapie bei febriler Neutropenie oder dokumentierten Infektionen	107
4.14	Spezielle Situationen der medikamentösen Therapie	108
4.14.1	Kontinuierliche antineoplastische Therapie (Beispiele)	108
4.14.2	CDK4/6-Inhibitoren.....	109
4.15	Stellenwert von G-CSF in der Radioonkologie.....	110
5	Tumorthherapie-induzierte Nausea und Emesis	113
5.1	Klinisches Erscheinungsbild.....	113
5.1.1	Definition von Nausea und Emesis nach Tumorthherapie	114
5.2	Diagnostik	114
5.2.1	Anamnese	114
5.2.2	Differenzialdiagnostik.....	114
5.3	Inzidenz.....	116
5.4	Risikofaktoren.....	116
5.4.1	Tumortheriespezifische Risikofaktoren.....	116
5.4.2	Patient*innenindividuelle Risikofaktoren.....	122
5.5	Prophylaxe der medikamentösen Tumorthherapie-induzierten Nausea und Emesis	123
5.5.1	Hoch emetogene medikamentöse Tumorthherapie	127
5.5.2	Moderat emetogene medikamentöse Tumorthherapie	130
5.5.3	Gering emetogene medikamentöse Tumorthherapie.....	140
5.5.4	Minimal emetogene medikamentöse Tumorthherapie.....	141
5.5.5	Mehrtageschemotherapie.....	141
5.5.6	Hochdosischemotherapie	143
5.5.7	Kontinuierliche orale Tumorthherapie	144
5.5.8	Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen	146
5.5.9	Radiotherapie-induzierte Nausea und Emesis.....	147
5.6	Therapie der Tumorthherapie-induzierten Nausea und Emesis.....	147

5.7	Antiemetika	150
5.7.1	5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten (5-HT ₃ -RA)	150
5.7.2	Neuokinin ₁ -Rezeptorantagonisten (NK ₁ -RA).....	151
5.7.3	Glukokortikoide	152
5.7.4	Neuroleptika, Dopamin-Rezeptorantagonisten und weitere Reserve Antiemetika	154
5.8	Kommentar zu pädiatrischen Patient*innen – Tumorthherapie-induzierte Nausea und Erbrechen.....	159
6	Tumorthherapie-induzierte Diarrhoe	160
6.1	Klinisches Erscheinungsbild.....	160
6.2	Diagnostik	161
6.2.1	Anamnese und körperliche Untersuchung	161
6.2.2	Differenzialdiagnostik.....	162
6.3	Inzidenz.....	163
6.4	Risikofaktoren.....	166
6.4.1	Allgemeine Risikofaktoren	166
6.4.2	Substanzspezifische Risikofaktoren.....	167
6.5	Prophylaxe der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe	170
6.5.1	Medikamentöse Prophylaxe.....	171
6.6	Therapie der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe.....	177
6.6.1	Medikamentöse Therapie	179
6.6.2	Medikamentöse Interventionen bei schwierigen Verläufen	182
6.6.3	Fäkaler Mikrobiomtransfer	183
6.7	Behandlung der Diarrhoe bei simultaner Radiochemotherapie	183
7	Orale Mukositis durch systemische Tumorthherapie	184
7.1	Inzidenz und Risiko.....	185
7.1.1	Therapiebezogenes Risiko für orale Mukositis	185
7.1.2	Individuelles Risiko für orale Mukositis.....	187
7.2	Erfassung und Dokumentation.....	188
7.2.1	Ablauf	188
7.2.2	Klassifikationssysteme	189
7.2.3	Assessmentinstrumente für orale Mukositis	190
7.3	Prophylaxe der oralen Mukositis	194
7.3.1	Allgemeine Maßnahmen zur Prävention für alle Therapiekonzepte	194

7.3.2	Prophylaxe oraler Mukositis bei Chemotherapie	196
7.3.3	Prophylaxe oraler Mukositis bei HSZT.....	207
7.4	Therapie der oralen Mukositis	221
7.4.1	Allgemeine Maßnahmen zur Therapie oraler Mukositis	221
7.4.2	Therapie oraler Mukositis bei Chemotherapie.....	221
7.4.3	Therapie der oralen Mukositis bei HSZT.....	227
7.5	Zusammenfassung	231
8	Tumorthherapie–induzierte Hauttoxizität.....	236
8.1	Akneiformes Exanthem (Synonym: Rash).....	236
8.1.1	Klinisches Erscheinungsbild	236
8.1.2	Diagnostik	237
8.1.3	Inzidenz und Risikofaktoren.....	238
8.1.4	Prophylaxe des akneiformen Exanthems	240
8.1.5	Therapie des akneiformen Exanthems	246
8.2	Alopezie.....	251
8.2.1	Klinisches Erscheinungsbild	252
8.2.2	Diagnostik	252
8.2.3	Inzidenz und Risikofaktoren.....	253
8.2.4	Prophylaxe der Alopezie	257
8.2.5	Medikamentöse Prophylaxe der Chemotherapie–induzierten Alopezie (CIA)	260
8.2.6	Therapie der Alopezie.....	261
8.2.7	Aufklärung und Vorbereitung des Patient*innen	261
8.2.8	Informationen zum Ersatzhaar/ Perücke.....	262
8.3	Hand–Fuß–Syndrom	263
8.3.1	Klinisches Erscheinungsbild	263
8.3.2	Diagnostik	266
8.3.3	Inzidenz und Risikofaktoren.....	266
8.3.4	Prophylaxe des Hand–Fuß–Syndroms (HFS).....	269
8.3.5	Therapie des Hand–Fuß–Syndroms.....	276
8.4	Nagelveränderungen	279
8.4.1	Klinisches Erscheinungsbild	279
8.4.2	Diagnostik	285
8.4.3	Inzidenz und Risikofaktoren.....	285
8.4.4	Prophylaxe der Nagelveränderungen	286
8.4.5	Therapie der Nagelveränderungen.....	288
8.5	Xerosis cutis/Pruritus	290

8.5.1	Klinisches Erscheinungsbild	291
8.5.2	Klinische Diagnostik	291
8.5.3	Inzidenz	293
8.5.4	Risikofaktoren	294
8.5.5	Prophylaxe des Pruritus	295
8.5.6	Therapie des Pruritus	296
8.6	Arzneimittlexantheme	299
8.6.1	„Klassisches“ makulo-papulöses AME	300
8.6.2	Spezielle Arzneimittellexantheme bzw. exanthematische Arzneireaktionen	302
9	Neurotoxizität	325
9.1	Zentrale Neurotoxizität	325
9.1.1	Ototoxizität	325
9.1.2	Enzephalopathie	330
9.1.3	Posteriores reversibles Leukoenzephalopathie-Syndrom	334
9.1.4	Akutes Kleinhirnsyndrom	335
9.1.5	Myelopathie	336
9.1.6	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie	338
9.1.7	Aseptische Meningitis	339
9.1.8	Schlaganfall und Vaskulopathien	339
9.2	Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie (CIPN)	344
9.2.1	Klinisches Erscheinungsbild	344
9.2.2	Diagnostik	345
9.2.3	Inzidenz und Risikofaktoren	349
9.2.4	Prophylaxe der Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie (CIPN)	358
9.2.5	Therapie von bestehender Chemotherapie-induzierter peripherer Neuropathie	365
10	Ossäre Komplikationen	380
10.1	Ossäre Manifestationen	380
10.1.1	Skelettale Komplikationen/ skeletal related events (SREs)	380
10.1.2	Risikofaktoren der ossären Manifestationen	381
10.1.3	Inzidenz ossärer Manifestationen	381
10.1.4	Prophylaxe	381
10.1.5	Diagnostik ossärer Manifestationen	381
10.1.6	Prophylaxe und Therapie der SREs	385
10.2	Medikamentöse Intervention	386
10.2.1	Schmerztherapie	386
10.2.2	Osteoprotektive Therapie	388

10.2.3	Osteoprotektive Therapie – Medikamente.....	390
10.2.4	Prophylaxe der Antiresorptiva-assoziierten Kieferosteonekrose.....	398
10.3	Chirurgische Intervention	399
10.3.1	Indikation zur chirurgischen Therapie ossärer Manifestationen.....	399
10.3.2	Operationsverfahren	404
10.3.3	Chirurgische Verfahren in Kombination mit Strahlentherapie	407
10.4	Strahlentherapeutische Intervention.....	410
10.4.1	Indikation zur Strahlentherapie ossärer Manifestationen.....	410
10.4.2	Rückenmarkschädigung, Kombination chirurgische und strahlentherapeutische Interaktion	411
10.4.3	Bestrahlungsschemata (Einzeit , fraktionierte Bestrahlung)	412
10.4.4	Re-Bestrahlung von Knochenmetastasen nach Vorbestrahlung	414
10.4.5	Kombination Strahlentherapie und osteoprotektive Therapie	415
10.5	Radionuklidtherapie	415
10.6	Therapie-assoziierte Osteoporose	417
10.6.1	Inzidenz der Therapie-assoziierten Osteoporose.....	417
10.6.2	Risikofaktoren einer Tumorthherapie-assoziierten Osteoporose.....	418
10.6.3	Diagnostik.....	423
10.6.4	Prophylaxe und Therapie der Therapie-assoziierten Osteoporose.....	425
10.6.5	Indikationsstellung zur Einleitung einer anti-osteoporotischen Therapie.....	431
11	Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie	433
11.1	Radiogene Proktitis	433
11.1.1	Prophylaxe der radiogenen Proktitis	434
11.1.2	Therapie der akuten radiogenen Proktitis	444
11.2	Späte radiogene Proktitis.....	445
11.2.1	Prophylaxe der späten radiogenen Proktitis.....	445
11.2.2	Therapie der chronischen radiogenen Proktitis	447
11.3	Zusammenfassung	457
11.4	Radiogene Enteropathie/ Enteritis.....	461
11.4.1	Akute Enteropathie/ Enteritis– Prophylaxe der radiogenen Diarrhoe	461
11.4.2	Akute Enteropathie/ Enteritis – Therapie der Radiotherapie induzierten Diarrhoe.....	468
11.5	Chronische Enteropathie/ Enteritis – Therapie der chronischen Diarrhoe.....	471
11.5.1	Interdisziplinäre Zusammenarbeit, Einbindung der Gastroenterologie.....	471
11.5.2	Chirurgische Verfahren	471
11.6	Zusammenfassung	473

11.7	Radiodermatitis	475
11.7.1	Prophylaxe der Radiodermatitis (RD)	476
11.7.2	Therapie der akuten Radiodermatitis	488
11.7.3	Therapie des chronischen Radioderms und Ulcus	489
11.8	Osteoradionekrose (ORN)	492
11.8.1	Prophylaxe der Osteoradionekrose im Kieferbereich	493
11.8.2	Therapie der Osteoradionekrose	494
11.9	Radiogene Mukositis	498
11.9.1	Prophylaxe der akuten Mukositis	498
11.9.2	Therapie der akuten Mukositis	523
11.9.3	Zusammenfassung	531
11.10	Radiogene Xerostomie	535
11.10.1	Prophylaxe der radiogenen Xerostomie	536
11.10.2	Therapie der radiogenen Xerostomie	543
11.11	Radiogene Pneumonitis	548
11.11.1	Prophylaxe der radiogenen Pneumonitis	550
11.11.2	Therapie der radiogenen Pneumonitis und Fibrose	553
11.12	Radiotherapie-induzierte Nausea und Emesis	555
11.12.1	Klinisches Erscheinungsbild	555
11.12.2	Definition von Nausea und Emesis	555
11.12.3	Diagnostik	556
11.12.4	Inzidenz	556
11.12.5	Risikofaktoren	556
11.12.6	Prophylaxe der Radiotherapie-induzierten Nausea und Emesis	558
11.12.7	Therapie der Radiotherapie-induzierten Nausea und Emesis	561
11.12.8	Antiemetika	565
11.13	Strahlenfolgen an Gehirn und Rückenmark	566
11.13.1	Prophylaxe radiogener ZNS-Schäden	567
11.13.2	Therapie unerwünschter ZNS-Wirkungen	570
11.14	Urogenitaltrakt	576
11.14.1	Geschlechtsorgane	576
11.14.2	Harnorgane	583
11.14.3	Zusammenfassung	589
12	Paravasate	592
12.1	Inzidenz von Paravasaten	592

12.2	Definition und Schädigungstypen	592
12.3	Stadien-Einteilung von Paravasatschäden	597
12.4	Klinischer Verlauf eines Paravasates.....	598
12.5	Differenzialdiagnosen	598
12.5.1	Thrombophlebitis	598
12.5.2	Lokale Hypersensitivitätsreaktion	599
12.5.3	Systemische Hypersensitivitätsreaktionen.....	599
12.5.4	Recall-Phänomen.....	599
12.5.5	Photosensitivität	600
12.6	Risikofaktoren.....	600
12.6.1	Katheter-assoziierte Risikofaktoren (Portsysteme, zentralvenöse Katheter)	602
12.7	Prophylaxe von Paravasaten.....	603
12.8	Allgemeine therapeutische Maßnahmen bei Paravasation	604
12.9	Substanz-spezifische Therapie bei Paravasation	605
12.10	Lokale Thermotherapie.....	605
12.10.1	Trockene Wärme	605
12.10.2	Trockene Kälte.....	606
12.11	Antidota.....	606
12.11.1	Dexrazoxan	606
12.11.2	Dimethylsulfoxid (DMSO)	607
12.11.3	Hyaluronidase.....	609
12.11.4	Natriumthiosulfat.....	611
12.11.5	Glukokortikoide	612
12.12	Zusammenfassung der substanzspezifischen Maßnahmen	612
12.13	Chirurgische Therapie	614
12.14	Therapeutisches Vorgehen bei zentralvenösen Kathetern	615
12.15	Paravasat-Notfallset	616
12.16	Dokumentation von Paravasaten.....	616
12.17	Verlaufskontrolle.....	617
13	Immunvermittelte Nebenwirkungen (irAE) durch Immuncheckpoint-Inhibitoren	618
13.1	Allgemeines Management einer ICI-Behandlung	619

13.1.1	irAE: Vorbeugen und Erkennen.....	619
13.1.2	Verdacht auf irAE.....	628
13.1.3	Vorgehen bei Infusions-assoziierten Reaktionen	640
13.2	Kutane irAE.....	642
13.2.1	Inzidenz	642
13.2.2	Allgemeines diagnostisches Vorgehen.....	643
13.2.3	Allgemeines therapeutisches Vorgehen	644
13.2.4	Spezifisches Vorgehen bei verschiedenen kutanen irAE	645
13.3	Gastrointestinale irAE.....	655
13.3.1	irEnteritis.....	655
13.3.2	irKolitis.....	657
13.3.3	irHepatitis.....	661
13.3.4	Lipase-Erhöhung	664
13.4	irPneumonitis	665
13.4.1	Klinisches Erscheinungsbild	665
13.4.2	Inzidenz	665
13.4.3	Risikofaktoren	665
13.4.4	Diagnostik.....	666
13.4.5	Therapie	668
13.5	Endokrine irAE	670
13.5.1	Häufigkeit und klinische Zeichen endokriner irAE	670
13.5.2	Diagnostik und Therapie von endokrinen irAE	672
13.6	Rheumatische irAE	687
13.6.1	Klinisches Erscheinungsbild und Inzidenz rheumatischer irAE.....	687
13.6.2	Diagnostik bei V.a. rheumatische irAE	688
13.6.3	Therapie rheumatologischer irAE	689
13.7	Renale irAE (irNephritis).....	692
13.7.1	Inzidenz und Risikofaktoren.....	692
13.7.2	Klinisches und laborchemisches Erscheinungsbild	693
13.7.3	Diagnostik.....	694
13.7.4	Therapie.....	695
13.8	Neurologische irAE.....	696
13.8.1	Übersicht – ICI-induzierte neurologische Syndrome.....	696
13.8.2	Periphere neurologische irAE.....	707
13.8.3	Zentrale Nebenwirkungen	710
13.9	Augentoxizität	712

13.10	Kardiale irAE	713
13.10.1	Inzidenz und Erscheinungsbild der irMyokarditis	713
13.10.2	Diagnostisches Vorgehen bei V.a. irMyokarditis	714
13.10.3	Therapeutisches Vorgehen bei irMyokarditis	717
13.11	Hämatologische irAE	721
14	Kardiotoxizität.....	728
14.1	Risikofaktoren	728
14.1.1	Tumorthherapie-spezifische Risikofaktoren	728
14.1.2	Patient*innenindividuelle Risikofaktoren.....	754
14.2	Prophylaxe	754
14.3	Diagnostik und Risikostratifizierung vor Therapiestart	755
14.3.1	Basis-Diagnostik.....	755
14.3.2	Diagnostik in Abhängigkeit des Therapieregimes	758
14.3.3	Risikostratifizierung.....	759
14.4	Krebstherapie-assoziierte kardiovaskulären Toxizität (CTRCVT) und Krebstherapie-induzierte kardiovaskuläre Dysfunktion (CTRCD)-Definition.....	761
14.5	Kardiovaskuläres Monitoring unter Therapie	763
14.5.1	Allgemeine Prinzipien	763
14.5.2	Risikoadaptiertes Monitoring, differenziert nach Art der Tumorthherapie.....	765
14.6	Therapie der Krebstherapie-induzierten kardialen Dysfunktion (CTRCD)	782
14.6.1	Allgemeine Therapieempfehlungen	782
14.6.2	Krebstherapie-induzierte kardiale Dysfunktion durch Anthrazykline	783
14.6.3	Chemotherapie-induzierte kardiale Dysfunktion durch human epidermal receptor-2-targeted (HER2).....	785
14.7	Kardiologische Nachsorge im ersten Jahr nach Abschluss der kardiotoxischen Tumorthherapie	787
14.7.1	Nachsorge bei asymptomatischen Patient*innen mit normaler Herzfunktion	788
14.7.2	Nachsorge und weiteres Vorgehen bei Patient*innen mit linksventrikulärer Dysfunktion oder Herzinsuffizienz.....	789
14.8	Langzeit-Follow-up von Tumorpatient*innen	791
14.8.1	Nachsorge von Erwachsenen nach Therapie einer malignen Erkrankungen in der Kindheit	791
14.8.2	Kardiologische Nachsorge nach Therapie von Tumorerkrankungen im Erwachsenenalter	793

15	Tabellenverzeichnis	795
16	Abbildungsverzeichnis	802
17	Literaturverzeichnis	804

1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)



Deutsche Gesellschaft für Hämatologie
und Medizinische Onkologie (DGHO)



Deutsche Gesellschaft für
Radioonkologie (DEGRO)



Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)
vertreten durch die Arbeitsgemeinschaft
Supportive Maßnahmen in der Onkologie
(AGSMO)

1.3 Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4 Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin
leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Langversion 2.0, 2025, AWMF-Registernummer: 032-054OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>; Zugriff am [tt.mm.jjjj]

1.6 Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer*innen aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen des herstellenden Unternehmens zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall eine Spezialistin bzw. einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzende selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Hinweis zu Sprache

In der ersten Version unserer Leitlinie wurde aus Gründen der besseren Lesbarkeit auf die gleichzeitige Nennung weiblicher und männlicher Sprachformen verzichtet. Im Zuge der Überarbeitung und auf expliziten Wunsch

der Leitliniengruppe haben wir uns jedoch entschieden, die Leitlinie in gendergerechter Sprache zu verfassen. Uns ist bewusst, dass diese Form der Sprache möglicherweise schwieriger zu lesen sein kann. Dennoch ist uns die inklusive Ansprache aller Geschlechter ein wichtiges Anliegen, und wir sehen in der gendergerechten Sprache einen wichtigen Schritt zur Förderung von Gleichstellung und Vielfalt.

1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie gemeinsam zu fördern und zu unterstützen.

Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens medizinischer Fachexpert*innen, Anwender*innen und Patient*innen sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Das AWMF-Regelwerk stellt hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien dar. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage der Erstellung und Aktualisierung von Disease-Management-Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organumorzentren.

1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Neben der Langversion wird es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie geben:

- Kurzversion der Leitlinie
- Laienversion (Patient*innenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie
- Evidenztabelle(n) (als separates Dokument)

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- AWMF: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/032-054OL>

- Leitlinienprogramm Onkologie: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie>
- Guidelines International Network: www.g-i-n.net



iOS App



Android App



1.9

Zusammensetzung der Leitliniengruppe

In der Aktualisierung dieser Querschnittsleitlinie gibt es weiterhin drei federführende Fachgesellschaften, die gemeinsam den Aktualisierungs-Antrag gestellt und die Verantwortung für deren Entwicklung übernommen haben. Die Vertreter der drei Fachgesellschaften sind Frau PD Dr. Ulrike Höller (DEGRO), Herr Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO) und Frau Prof. Dr. Petra Feyer (AGSMO). Die Koordination des gesamten Leitlinienprozesses und des Leitliniensekretariats erfolgt durch Frau Prof. Dr. Karin Jordan, Potsdam und Frau Dr. Franziska Jahn, Halle (Saale).

Das Leitliniensekretariat ist für die konkrete Umsetzung der Leitlinienerstellung verantwortlich. Auf der einen Seite betrifft dies alle Arbeiten der Organisation und Koordination, wie z.B. die Organisation des Austauschs innerhalb der Steuergruppe und den Arbeitsgruppen, sowie als Ansprechpartner für alle Leitlinienmitglieder und Externe zur Verfügung zu stehen. Auf der anderen Seite ist das Leitliniensekretariat auch für die Evidenzrecherche, Zusammenstellung der Literatur und Texterstellung zuständig. Diese Aufgaben wurden von Frau Dr. Camilla Leithold und Frau Steffi Weiss übernommen.

1.9.1 Koordination

Zusammensetzung der Koordinationsgruppe

Leitlinienkoordination	Prof. Dr. med. Karin Jordan
	Klinikum Ernst von Bergmann gemeinnützige GmbH Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin Charlottenstr. 72 14467 Potsdam
	Dr. med. Franziska Jahn
	Universitätsklinikum Halle/Saale Klinik für Innere Medizin IV Ernst Grube Str. 40 06120 Halle
Leitliniensekretariat	Dr. rer. medic. Camilla Leithold Steffi Weiss
Leitliniensteuergruppe	Prof. Dr. med. Petra Feyer (AGSMO)
	Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann (DGHO)
	PD Dr. med. Ulrike Höller (DEGRO)

1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In Vorbereitung des Kick-off- Meetings wurden alle von der Leitliniensteuergruppe und der Leitlinienkoordination als relevant erachteten Fachgesellschaften und Arbeitsgemeinschaften angeschrieben, und um Mandatierung eines oder mehrerer Mitglieder zur Mitarbeit an der Leitlinie gebeten.

Zusätzlich wurden auf Vorschlag der AG-Leitung und der Mandatsträger*innen insgesamt 32 Expert*innen für die Ausarbeitung der Empfehlungen und Hintergrundtexte einzelner Themen hinzugezogen bzw. an der Studienextraktion beteiligt. Die Expert*innen waren nicht stimmberechtigt, haben aber Auskunft über Interessenskonflikte erteilt.

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie in der DKG und DDG (ADO)	Prof. Dr. Jessica Hassel PD Dr. Katharina Kähler
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie der DGGG und DKG (AGO)	Prof. Dr. Nadia Harbeck Prof. Dr. Toralf Reimer Prof. Dr. Christoph Thomssen
Arbeitsgemeinschaft Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgische Onkologie in der DKG (AHMO)	Prof. Dr. Jens Büntzel
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)	Dr. Wilfried Grothe Prof. Dr. Maike de Wit
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pharmazie (OPH)	Kerstin Bornemann Dr. Annette Freidank
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin in der DKG (AGORS)	Dr. Wilfried Hoffmann Prof. Dr. Oliver Rick
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin in der DKG (APM)	Prof. Dr. Bernd Alt-Epping PD Dr. Ulrich Wedding
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Medizin in der Onkologie in der DKG (PRiO)	Prof. Dr. Jutta Hübner Prof. Dr. Oliver Micke
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie in der DKG (ARO)	Prof. Dr. Frank Giordano Dr. Dorothea Riesenbeck
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO)	Prof. Dr. Ingo J. Diel Prof. Dr. Petra Feyer

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
	Dr. Markus Horneber Prof. Dr. Hartmut Link
Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AUO)	Prof. Dr. Chris Protzel Prof. Dr. Michael Siebels
Arbeitsgemeinschaft für Psychoonkologie in der DKG (PSO)	Dr. Pia Heußner Dr. Friederike Mumm
Assoziation Chirurgische Onkologie (ACO) der DGAV	Prof. Dr. Daniel Vallböhmer
Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)	Dr. Jürgen Heide Dr. Dorothea Riesenbeck
Berufsverband der Niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte für Hämatologie und Medizinische Onkologie in Deutschland (BNHO)	Dr. Ingo Schwaner
Bundesverband deutscher Krankenhausapotheker (ADKA)	Michael Höckel Dr. Tilman Schöning
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	Prof. Dr. Jessica Hassel PD Dr. Katharina Kähler
Deutsche Gesellschaft für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie e. V. (DGPRÄC)	PD Dr. Mojtaba Ghods Prof. Dr. Christoph Hirche
Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie	Prof. Dr. Heinrich Dickel Dr. Burkhard Kreft
Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin (DGA)	Prof. Dr. Birgit Linnemann
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)	Prof. Dr. Tim Vilz
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)	Dr. Jann Arends
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	Prof. Dr. Sebastian Krug Prof. Dr. Patrick Michl Prof. Dr. Jörg Trojan

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. Jens Huober
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC)	Prof. Dr. Jens Büntzel
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Karin Jordan PD Dr. Michael Sandherr PD Dr. Ulrich Schuler Prof. Dr. Bernhard Wörmann Prof. Dr. Marie von Lilienfeld Toal
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	PD Dr. Karin Hohloch Dr. Christoph Szuszies Prof. Dr. Lorenz Trümper
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung (DGK)	Prof. Dr. Lorenz Lehmann Prof. Dr. Tienush Rassaf Prof. Dr. Matthias Totzeck
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)	Prof. Dr. Dr. Bilal Al-Nawas Prof. Dr. Dr. Knut Grötz
Deutsche Gesellschaft für Naturheilkunde (DGNHK)	Dr. Petra Klose Prof. Dr. Jost Langhorst
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)	PD Dr. Susanne Delecluse PD Dr. Ralph Wendt
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)	Prof. Dr. Marion Rapp Prof. Dr. Dorothee Wiewrodt
Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)	Prof. Dr. Roman Rolke Dr. Martin Voss
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)	Prof. Dr. Holger Palmedo
Deutsche Gesellschaft für Onkologische Pharmazie (DGOP)	Michael Höckel Dr. Tilman Schöning
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP)	Prof. Dr. Bernd Alt-Epping Dr. Sabine Mousset

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)	Prof. Dr. Christian Grohé
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Prof. Dr. Guido Hildebrandt PD Dr. Ulrike Höller Prof. Dr. Dr. Diana Steinmann
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW)	Dipl.-Med. Gerhard Faber PD Dr. Holger Hass Doreen Sallmann Dr. Jan Schmielau
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie	Dr. Karolina Gente PD Dr. Jan Leipe Prof. Dr. Hendrik Schulze-Koops
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)	Prof. Dr. Andreas Daniel Hartkopf
Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)	Prof. Dr. Birgit Gathof Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)	PD Dr. Désirée Luise Dräger Prof. Dr. Chris Protzel
Deutsche Krebsgesellschaft vertreten durch Ihre Arbeitsgemeinschaften (DKG)	Prof. Dr. Ingo J. Diel Prof. Dr. Petra Feyer Dr. Markus Horneber Prof. Dr. Hartmut Link
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)	Prof. Dr. Bernhard Gebauer
Deutsche Schmerzgesellschaft	PD Dr. Stefan Wirz
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)	Reina Tholen
Eingeladenen Fachexperten ohne Mandat	Prof. Dr. Dr. Nikolaos Bechrakis Prof. Dr. Jörg Bojunga PD Dr. Paul Bröckelmann Dr. Rebecca Bücker PD Dr. Rebecca Bütof Dr. Cas Dejonckheere Prof. Dr. Ralf Gutzmer Dr. Jürgen Heide Prof. Dr. Ludwig Heindl

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
	Prof. Dr. Lucie Heinzerling apl. Prof. Dr. Berit Jordan Prof. Dr. Matthias Kroiss Dr. Dr. Maximilian Krüger Dr. Lukas Käsmann Prof. Dr. Lorenz Lehmann PD Dr. Jan Leipe Dr. Petra Ortner Prof. Dr. Claudia Pföhler Dr. Michael Sachse PD Dr. Eik Schiegnitz PD Dr. Christopher Schmeel Dr. Viktor Schnabel Dr. Tilmann Steinmetz Prof. Dr. Matthias Totzeck Prof. Dr. Jörg Trojan Prof. Dr. Selma Ugurel Prof. Dr. Joachim Wiskemann Dr. Tim Wolff Prof. Dr. Robert Zeiser PD Dr. Mirjana Ziemer PD Dr. Lisa Zimmer Prof. Dr. Frank Zimmermann
Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)	PD Dr. Konrad Bochennek Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)	Prof. Dr. Hanno Riess
Haus der Krebs-Selbsthilfe Bundesverband (HKSH)	Andrea Hahne Steffi Stegen
Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege in der DKG (KOK)	Kerstin Paradies
Methodik, Koordination	Dr. Susanne Blödt Dr. Markus Follmann Dr. Franziska Jahn Dipl.-Soz.Wiss. Thomas Langer Dr. Camilla Leithold Dr. Cathleen Muche-Borowski Dr. Monika Nothacker Steffi Weiss Dipl. Biologe Gregor Wenzel

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (EbM-Netzwerk)	Thomas Nordhausen PD Dr. Heike Schmidt
Neuroonkologische Arbeitsgemeinschaft in der DKG (NOA)	Prof. Dr. Mirjam Renovanz
Pneumologisch-onkologische Arbeitsgemeinschaft in der Deutschen Krebsgesellschaft (POA)	Prof. Dr. Christian Grohé
Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SGMO)	PD Dr. Florian Strasser PD Dr. Marcus Vetter
Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (OeGHO)	PD Dr. Gudrun Kreye Dr. Sophie Roider-Schur PD Dr. Matthias Unseld

Außerdem wurden folgende Fachgesellschaften für den Leitlinienprozess angefragt, sie haben auf die Mandatierung eines eigenen Vertreters verzichtet (ausreichende Repräsentation durch andere Fachgesellschaften bzw. Arbeitsgemeinschaften):

- Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie e.V. (DGAV)
- Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e. V. (DGOOC)
- Deutsche Gesellschaft für Osteologie e. V. (DGO)
- Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen e.V. (DGPR)
- Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)

1.9.3 Arbeitsgruppen

Die Zusammensetzung der Arbeitsgruppen wurde im Kick-Off Meeting diskutiert und abgestimmt, die Leitung der Arbeitsgruppe wurde jeweils von zwei bzw. drei Mandatsträgern gemeinsam übernommen.

Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Immunvermittelte Nebenwirkungen von Checkpoint-Inhibitoren	PD Dr. Paul Bröckelmann, Prof. Dr. Jessica Hassel, Prof. Dr. Bernhard Wörmann Prof. Dr. Nikolaos Bechrakis, Prof. Dr. Jörg Bojunga, Prof. Dr. Jens Büntzel, PD Dr. Susanne Delecluse, Prof. Dr. Bernhard Gebauer, Dr. Karolina Gente, Prof. Dr. Christian Grohé, Dr.

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
	Wilfried Grothe, Andrea Hahne, Prof. Dr. Ludwig Heindl, Prof. Dr. Lucie Heinzerling, Dr. Markus Horneber, Prof. Dr. Jens Huober, Michael Höckel, apl. Prof. Dr. Berit Jordan, Prof. Dr. Matthias Kroiss, Prof. Dr. Lorenz Lehmann, PD Dr. Jan Leipe, Prof. Dr. Birgit Linnemann, Prof. Dr. Holger Palmedo, Prof. Dr. Chris Protzel, Prof. Dr. Tienush Rassaf, Prof. Dr. Mirjam Renovanz, Prof. Dr. Hanno Riess, Prof. Dr. Hendrik Schulze-Koops, PD Dr. Florian Strasser, Dr. Christoph Szuszi, Prof. Dr. Jörg Trojan, PD Dr. Ulrich Wedding, Prof. Dr. Robert Zeiser, Prof. Dr. Marie von Lilienfeld Toal
Kardiotoxizität	Dipl.-Med. Gerhard Faber, Prof. Dr. Tienush Rassaf Dr. Annette Freidank, Prof. Dr. Andreas Daniel Hartkopf, Prof. Dr. Guido Hildebrandt, PD Dr. Karin Hohloch, Prof. Dr. Jens Huober, PD Dr. Gudrun Kreye, Prof. Dr. Toralf Reimer, Prof. Dr. Hanno Riess, Prof. Dr. Matthias Totzeck, PD Dr. Ulrich Wedding
Orale Mukositis durch systemische Tumorthherapie	Dr. Jann Arends, Dr. Dorothea Riesenbeck Dr. Rebecca Bücker, Prof. Dr. Jens Büntzel, Dr. Annette Freidank, Prof. Dr. Dr. Knut Grötz, Prof. Dr. Jessica Hassel, Dr. Petra Klose, Dr. Dr. Maximilian Krüger, Prof. Dr. Patrick Michl, Prof. Dr. Oliver Micke, Kerstin Paradies, PD Dr. Eik Schiegnitz, Prof. Dr. Dr. Diana Steinmann, Dr. Tim Wolff, Prof. Dr. Marie von Lilienfeld Toal
Ossäre Komplikationen	Prof. Dr. Ingo J. Diel, Prof. Dr. Bernhard Wörmann Prof. Dr. Bernd Alt-Epping, Prof. Dr. Petra Feyer, Prof. Dr. Bernhard Gebauer, PD Dr. Mojtaba Ghods, Prof. Dr. Dr. Knut Grötz, Dr. Dr. Maximilian Krüger, Prof. Dr. Holger Palmedo, Prof. Dr. Toralf Reimer, Prof. Dr. Daniel Vallböhmer
Paravasate	Dr. Wilfried Grothe, Prof. Dr. Maike de Wit Prof. Dr. Heinrich Dickel, PD Dr. Mojtaba Ghods, Dr. Burkhard Kreft, Dr. Tilman Schöning, Prof. Dr. Daniel Vallböhmer, Prof. Dr. Tim Vilz

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie und Radiogene Nebenwirkungen am Urogenitaltrakt	Prof. Dr. Frank Giordano, PD Dr. Ulrike Höller, Dr. Dorothea Riesenbeck Prof. Dr. Bernd Alt-Epping, Dr. Cas Dejonckheere, Prof. Dr. Petra Feyer, PD Dr. Mojtaba Ghods, Prof. Dr. Christian Grohé, Dr. Jürgen Heide, Prof. Dr. Karin Jordan, Dr. Dr. Maximilian Krüger, Dr. Lukas Käsmann, Prof. Dr. Oliver Micke, Thomas Nordhausen, Prof. Dr. Chris Protzel, PD Dr. Eik Schiegnitz, PD Dr. Christopher Schmeel, PD Dr. Heike Schmidt, Prof. Dr. Dr. Diana Steinmann, Dr. Tim Wolff, PD Dr. Mirjana Ziemer, Prof. Dr. Frank Zimmermann
Tumorthherapie induzierte Anämie	PD Dr. Karin Hohloch, Prof. Dr. Hartmut Link PD Dr. Rebecca Bütof, Prof. Dr. Birgit Gathof, Prof. Dr. Hanno Riess, Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier, PD Dr. Ulrich Schuler, Dr. Tilmann Steinmetz, Dr. Christoph Szuszi, Prof. Dr. Bernhard Wörmann, Prof. Dr. Maike de Wit
Tumorthherapie induzierte Diarrhoe	Dr. Jann Arends, Dr. Ingo Schwaner Dipl.-Med. Gerhard Faber, Dr. Petra Klose, Prof. Dr. Patrick Michl, PD Dr. Ulrich Schuler, Dr. Tilman Schöning, PD Dr. Ulrich Wedding
Tumorthherapie induzierte Hauttoxizität	Prof. Dr. Jessica Hassel, PD Dr. Katharina Kähler Prof. Dr. Heinrich Dickel, PD Dr. Mojtaba Ghods, Prof. Dr. Christian Grohé, Prof. Dr. Ralf Gutzmer, Prof. Dr. Andreas Daniel Hartkopf, Prof. Dr. Lucie Heinzerling, Dr. Burkhard Kreft, Prof. Dr. Oliver Micke, Dr. Petra Ortner, Prof. Dr. Claudia Pföhler, Dr. Michael Sachse, PD Dr. Christopher Schmeel, Dr. Viktor Schnabel, Prof. Dr. Dr. Diana Steinmann, Prof. Dr. Selma Ugurel, PD Dr. Mirjana Ziemer, PD Dr. Lisa Zimmer, Prof. Dr. Maike de Wit
Tumorthherapie induzierte Nausea und Emesis	Prof. Dr. Petra Feyer, Dr. Annette Freidank PD Dr. Konrad Bochennek, Dr. Wilfried Grothe, Prof. Dr. Karin Jordan, Dr. Petra Klose, PD Dr. Gudrun Kreye, Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher, Kerstin Paradies, Prof. Dr. Hanno Riess, Prof. Dr. Roman Rolke

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Tumorthherapie induzierte Neutropenie	Prof. Dr. Hartmut Link, PD Dr. Michael Sandherr, PD Dr. Ulrich Schuler Dr. Markus Horneber, Michael Höckel, Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher, Dr. Christoph Szuszi, Prof. Dr. Marie von Lilienfeld Toal
Tumorthherapie induzierte periphere Neurotoxizität (PNP) und Zentrale Neurotoxizität	apl. Prof. Dr. Berit Jordan, Prof. Dr. Mirjam Renovanz, Prof. Dr. Dorothee Wiewrodt Dr. Pia Heußner, Michael Höckel, Prof. Dr. Karin Jordan, Dr. Petra Klose, Prof. Dr. Oliver Rick, Prof. Dr. Roman Rolke, Dr. Tilman Schöning, PD Dr. Florian Strasser, PD Dr. Stefan Wirz
Arbeitsgruppenleiter sind fett markiert.	

1.9.4 Weitere Beteiligte (ohne Stimmrecht)

Dr. rer. medic. Camilla Leithold* (Leitliniensekretariat); Jörn Bensch, Dipl.-Ing. (Entwicklung und Betreuung Homepage); Steffi Weiss (Leitliniensekretariat)

*Beteiligung an Recherche, Datenextraktion und Datenanalyse

1.9.5 Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde von der Patient*innenvertreterinnen Frau Andrea Hahne und Frau Steffi Stegen vom BRCA Netzwerk e.V., das dem Haus der Krebs-Selbsthilfe Bundesverband e.V. (HKSH) zugehörig ist, unterstützt, um eine adäquate Patient*innenperspektive zu gewährleisten.

1.9.6 Methodische Begleitung

Bei allen organisatorischen Fragen zum Leitlinienentwicklungsprozess sowie zur Unterstützung der Moderation standen folgende Ansprechpartner stets zur Seite: AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) - Institut für Medizinisches Wissensmanagement

- Dr. rer. medic. Susanne Blödt
- Dr. rer. Biol. Hum. Cathleen Muche-Borowski
- Dr. med. Monika Nothacker

Onkologie-Leitlinienprogramm Berlin OL-Office:

- Dr. med. Markus Follmann MPH MSc
- Dipl. Soz.Wiss. Thomas Langer
- Dipl. Biologe Gregor Wenzel

1.10 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 3: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
3DCRT	3D-konformale Strahlentherapie (engl.: Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy)
5-FU	5-Fluorouracil
5-HT ₃ -RA	5-Hydroxytryptamin-3-Rezeptorantagonist
AC	Anthrazyklin/Cyclophosphamid
ACE-Inhibitor	Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor
AChR	Acetylcholinrezeptor
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konzentrate (engl.: antibody-drug conjugate)
ADL	Aktivitäten des täglichen Lebens (engl.: activities of daily living)
ADT	Androgen-Deprivations-Therapie
AE	unerwünschte Ereignisse (engl.: adverse events)
AF	Vorhofflimmern (engl.: atrial fibrillation)
AGEP	akute generalisierte exanthematische Pustulose
AGI004	transdermales Pflaster zur kontrollierten Freisetzung von Mecamylamin
AID	absoluter Eisenmangel (engl.: absolute iron deficiency)
AK	Antikörper
ALK	anaplastische Lymphomkinase
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AME	Arzneimittlexantheme
ANA	antinukleäre Antikörper
ANC	absolute Neutrophilenzahl (engl.: absolute neutrophil count)

Abkürzung	Erläuterung
ANCA	anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper
Anti-HU	Anti-Hu associated encephalitis
AP	alkalische Phosphatase
APC	Argon-Plasma-Laser-Koagulation (engl.: argon plasma coagulation)
APR	Aprepitant
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blockern
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATG	Antithymozytenglobulin
AUC	Area Under the Curve
AW	Ausgangswert
BÄK	Bundesärztekammer
BCR-ABL	breakpoint cluster region-abelson murine leukemia viral oncogene homolog
BDP	Beclometason Dipropionat
BFI	Big Five Inventory
BGA	Blutgasanalyse
BMD	Knochendichte (engl.: bone marrow density)
BMI	Body-Mass-Index
BMT	Knochenmarktransplantation (engl.: bone marrow transplant)
BNP	B-type natriuretic peptide
BPI	Schmerzfragebogen (engl.: Brief-Pain-Inventory)
BRAF	rapidly accelerated fibrosarcoma isoform B
BSC	Best Supportive Care
BSG	Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit

Abkürzung	Erläuterung
BT	Brachytherapie
BTK	Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor
BtM	Betäubungsmittel
BZ	Blutzucker
CA	Karzinom (engl.: carcinoma)
CAR-T	chimeric antigen receptor T cell
CBD	Cannabidiol
CCL-11	CC Chemokine Ligand 11
CCR4	C-C-Chemokinrezeptor Typ 4
CCT	kraniale Computertomographie (engl.: cranial computed tomography)
CDA	Cytidin-Deaminase
CDT	Carbohydrat-defiziente Transferrin
CIA	Chemotherapie-induzierte Alopezie
CINV	chemotherapy induced nausea and vomiting
CIPN	Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie
CK	Kreatin-Kinase
CLCO	Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (engl.: diffusion capacity of the lung for carbon monoxide)
CML	Chronische Myeloische Leukämie
CMR	kardiale Magnetresonanztomographie
CMT	Charcot-Marie-Tooth Genmutation
CMV	Cytomegalievirus
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COX	Cyclooxygenase

Abkürzung	Erläuterung
CR	komplette Remission (engl.: complete remission)
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	conventional synthetic DMARD
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
cTn	kardiales Troponin
CTRCD	Krebstherapie-induzierte kardiovaskuläre Dysfunktion (engl.: cancer therapy-related cardiovascular dysfunction)
CTRCVT	Krebstherapie-assoziierten kardiovaskulären Toxizität (engl.: cancer-therapy-related cardiovascular toxicity)
CTx	Chemotherapie
CV	kardiovaskulär (engl.: cardiovascular)
CVD	kardiovaskuläre Erkrankung (engl.: cardiovascular disease)
CVRF	kardiovaskuläre Risikofaktoren (engl.: cardiovascular risk factors)
DAHANCA	Danish Head and Neck Cancer - group
DAMP	damage-associated molecular pattern
DD	Differentialdiagnose
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DEX	Dexamethason
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DGMKG	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
DGZMK	Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
DIF	direkten Immunfluoreszenz

Abkürzung	Erläuterung
DKA	diabetische Ketoazidose
DLCO	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (engl.: diffusing capacity or transfer factor of the lung for carbon monoxide)
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMARD	disease-modifying antirheumatic drugs
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DPD	Dehydropyrimidin-Dehydrogenase
DPYD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase
DPYS	Dihydropyrimidinase
DRESS	Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (engl.: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)
DVO	Dachverband Osteologie e.V.
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (engl. Dual-X Ray-Absorptiometrie)
EASE-Studie	Ezetimibe Add-On to Statin for Effectiveness - Studie
EBC	Early Breast Cancer
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EBRT	Perkutane Strahlentherapie (engl.: external beam radiotherapy)
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG/ ECOG Performance Status	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
ED	erektile Dysfunktion
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure (engl.: Ethylenediaminetetraacetic acid)
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktor (engl. Epidermal Growth Factor Receptor)
EHEC	enterohämorrhagische Escherichia coli

Abkürzung	Erläuterung
EK	Expertenkonsens
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMG	Elektromyographie
ENA	extrahierbare nukleäre Antigene
ENG	Elektroneurographie
ENS	ECOG Neuropathie Skala
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPIC	Expanded Prostate Cancer Index Composite
EPO	Erythropoetin
ErbB	erythroblastosis virus B oncogene
ESA	Erythropoese-stimulierende Agenzien
ESC	European Society of Cardiology
ESMO	European Society of Medical Oncology
etc	et cetera
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
FACT-An-Score	Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia
FACT/GOG-Ntx12	Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group - Neurotoxicity 12 Item Version
FACT/GOG-Ntx	Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity Scale
FDA	Food and Drug Administration (US agency)
FDE	fixe Arzneimittelreaktion (engl.: fixed drug eruption)
FEES	fiberendoskopische Schluckuntersuchung (Fiberoptic Endoscopic Evaluation of Swallowing)

Abkürzung	Erläuterung
FEV1	Einsekundenkapazität (engl.: Forced Expiratory Volumen in 1 second)
FG	Kältehandschuhe (engl.: frozen gloves)
FN	febrile Neutropenie
FOLFIRI	Irinotecan plus 5-Fluoruracil/ Leucovorin
FOLFIRINOX	Folinsäure, 5-Fluorouracil, Irinotecan, Oxaliplatin
FOLFOX	Chemotherapie-Regimen mit Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin
FS	Kältesocken (engl.: frozen socks)
FSH	follikelstimulierendes Hormon
ft4	freies Thyroxin
FVC	forcierte Vitalkapazität (engl.: forced vital capacity)
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (engl.: granulocyte colony-stimulating factor)
GABAerg	auf γ -Aminobuttersäure (GABA) reagierend
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GBFDE	generalisierte bullöse fixe Arzneimittelreaktion (engl.: generalized bullous fixed drug eruption)
GBS	Guillain-Barré-Syndrom
GDA	Glutamatdecarboxylase-Antikörper (engl.: antibodies to glutamic acid decarboxylase)
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GH	Wachstumshormon (engl.: growth hormone)
GLS	global longitudinal strain
GM-GCF	Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren
GMALL	German Multicenter Study Group for Adult ALL
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormone

Abkürzung	Erläuterung
GOECP	Grupo Oncológico Español de Cáncer de Pulmón
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
GvHD	Graft versus host disease
Gy	Gray
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Hämoglobin A1c
HBO	Hyperbare Sauerstofftherapie
HbS	Hämoglobin S
HD	high dose, Hochdosis
HDR	high dose rate
HEC	hoch emetogene Chemotherapie
HER	human epidermal growth factor receptor
HF	Herzinsuffizienz (engl.: heart failure)
HFA-ICOS-Risikoscore	European Heart Failure Association – International Cardio-Oncology Society - Risikoscore
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (engl.: heart failure with mildly reduced ejection fraction)
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (engl.: heart failure with preserved ejection fraction)
HFrfEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (engl.: heart failure with reduced ejection fraction)
HFS	Hand-Fuß-Syndrom
HIV	Human Immundefizienz-Virus
Hk	Hämatokrit
HLA DR	Humane Leukocyten-Antigene – DR isotype
HLA-Typisierung	Humane Leukozyten-Antigene-Typisierung

Abkürzung	Erläuterung
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HRCT	hochauflösende Computertomographie (engl.: high-resolution computed tomography)
hs-cTn	hochsensibles kardiales Troponin
HSV	Herpes-simplex-Virus
HSZT	hämatopoetische Stammzellentransplantation
ICA	Inselzellantikörper (engl.: islet cell antibodies)
ICANS	Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
ICI	immune checkpoint inhibitor
IE	internationale Einheit
IgA	Immunglobulin A
IGF	Insulin-like Growth Factors (insulinähnliche Wachstumsfaktoren)
IGRA	Interferon-Gamma-Release Assay
IIEF-5	Internationaler Index der erektilen Funktion
IL	Interleukin
IMRT	intensitätsmodulierte Strahlentherapie (engl.: intensity-modulated radiation therapy)
INR	international normalized ratio
IORN	infizierte Osteoradionekrose
IPSS	International Prostate Symptom Score
irAE	immunvermittelte Nebenwirkungen (engl.: immune-related adverse events)
irAKI	immunvermitteltes akutes Nierenversagen (engl.: immune-related acute kidney injury)
irBP	immunvermitteltes bullöses Pemphigoid (engl.: immun-related bullous pemphigoid)

Abkürzung	Erläuterung
irDM	immunvermitteltes Diabetes mellitus (engl.: immune-related diabetes mellitus)
ISOO	International Society of Oral Oncology
IT	intrathekal
ITP	Immunthrombozythopenie
ITS	Intensivstation
ivCS	intravenöse Glukokortikoide (engl.: intravenous corticosteroid)
IVIG	intravenöse Immunglobuline
JCV	John Cunningham Virus
KHK	koronare Herzkrankheit
KHT	Kopf-Hals-Tumor
KM	Knochenmark
KOF	Körperoberfläche
LASA-Score	Bewertung der Lebensqualität (engl.: Linear Analog Scale Assessment)
LDH	Laktatdehydrogenase
LDR	Low-Dose Rate
LENT/SOMA	Late Effects of Normal Tissues - Subjective Objective Management Analysis
LGE	late gadolinium enhancement
LH	luteinisierendes Hormon
lichAME	lichenoides Arzneimittellexanthem
LL	Leitlinie
LLL	Low-Level-Lasertherapie
LoE	Level of Evidence
LP	Lumbalpunktion

Abkürzung	Erläuterung
LRP4	low-density lipoprotein receptor-related protein 4
LV-Funktion	linksventrikuläre Funktion
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LWS	Lendenwirbelsäule
M	Monate
MAO-Hemmer	Monoaminoxidasehemmer
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MCH	mittlerer korpusklärer Hämoglobingehalt (engl. mean corpuscular hemoglobin)
MCP	Metoclopramid
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen (engl. mean corpuscular volume)
MD	mean difference
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MDT	multidisziplinäres Team
MEC	moderat emetogenic chemotherapy
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinasekinase-Inhibitoren
mFOLFOX-6	modifizierte FOLFOX-6-Therapie (Oxaliplatin 85 / Folinsäure 400 / Fluorouracil 2400)
MG	Myasthenia gravis
MHD	Magnetohydrodynamik
MHR/ MRH	mittlerer Hämoglobingehalt der Retikulozyten/ mittleres Retikulozytenhämoglobin
MIR27A	MicroRNA 27a
MM	Multiples Myelom
MMF	Mycophenolat mofetil

Abkürzung	Erläuterung
MOG	Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein
MPD	mean parotide dosis
MRT	Magnetresonanztomographie
MTHFR	Methylentetrahydrofolat-Reduktase
mTOR-Inhibitoren	Mammalian target of rapamycin-Inhibitor
MTX	Methotrexat
MuSK	muskelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase (engl.: muscle specific tyrosine kinase)
NaCl	Natriumchlorid, Kochsalzlösung
NB	nicht berichtet
NBZ	Nachbeobachtungszeit
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NEPA	Netupitant & Palonosetron
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NK ₁ -RA	Neurokinin ₁ -Rezeptorantagonist
NNR	Nebennierenrinde
NNT	Number needed to treat
NRCT	nicht-randomisierte kontrollierte Studie (engl.: non-randomized controlled trial)
NRF	Neue Rezeptur-Formularium
NRG Oncology	non-profit research organization oncology
NRS	numerische Analogskala
NSAID	nicht-steroidales Antirheumatikum
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika

Abkürzung	Erläuterung
NSCLC	Non-small cell lung cancer
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
OAB-Symptomatik	überaktive Blase (engl.: overactive bladder)
OAG	Oral Assessment Guide
OCS	orale Glukokortikoide (engl.: oral corticosteroid)
ÖGD	Ösophagoduodenoskopie
OKB	oligoklonale Banden
OM	orale Mukositis
OMAS	Oral Mucositis Assessment Scale
OMDQ	Oral Mucositis Daily Questionnaire
OND	Ondansetron
ONJ	Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose (engl.: osteonecrosis of the jaw)
OR	Quotenverhältnis (engl. Odds-Ratio)
ORN	Osteoradionekrose
OS	Gesamtüberleben (engl.: overall survival)
p.o.	per os
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PAR2	Protease-activating receptor 2
PBM	Patient Blood Management
PBM/ PBMT	photobiomodulierende Therapie
PCA	patientenkontrollierte Analgesie (engl.: Patient Controlled Analgesia)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (engl.: polymerase chain reaction)
RCTx	Radiochemotherapie

Abkürzung	Erläuterung
RT	Radiotherapie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	progressionsfreies Überleben (engl.: progression-free survival)
pH	Potential des Wasserstoffs (lateinisch: pondus hydrogenii)
PI	Proteasom Inhibitor
PJ	Pneumocystis jirovecii
PLD	pegyliertes liposomal verkapseltes Doxorubicin (engl.: pegylated liposomal doxorubicin)
PML	progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PMR	Polymyalgia rheumatica
PNP	periphere Neuropathie
PNQ	Patient Neurotoxicity Questionnaire
PONV	Postoperatives Erbrechen
PPI	Protonenpumpen-Inhibitoren
PRES	posteriores reversibles Leukenzephalopathie-Syndrom
PRO	Patient Reported Outcome
PROM	Patient-Reported Outcome Measurement
QLQ.C30	EORTC core quality of life questionnaire (Version 3.0)
QLQ-CIPN 20	Lebensqualitätsfragebogen CIPN 20 (engl.: Quality of life questionnaire CIPN 20)
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
QST	Quantitative Sensory Testing
QTc	frequenzkorrigiertes QT-Intervall
QTcF	frequenzkorrigiertes QT-Intervall unter Verwendung der Fridericia-Korrektur
RA	rheumatoiden Arthritis

Abkürzung	Erläuterung
RAF	rapidly accelerated fibrosarcoma
RANK-L	Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (engl.: Randomized Control Trial)
RD	Radiodermatitis
RDQ	Beurteilung der körperlichen Behinderung aufgrund von Kreuzschmerzen (engl.: Roland-Morris disability Score)
RKI	Robert-Koch-Institut
RMT	Retikulozyten-Reifungszeit
RPI	Retikulozyten Produktionsindex
RR	Blutdruck (nach Riva-Rocci)
RRD	Radiation Recall Dermatitis
RT	Radiotherapie (engl.: radiotherapy)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
s.c.	subkutan (engl.: subcutaneous)
SAE	schweres unerwünschtes Ereignis (engl.: severe adverse event)
SCAR	schwerer Hautreaktionen (engl.: Severe Cutaneous Adverse Reactions)
SCLC	kleinzelliges Lungenkarzinom (engl.: Small Cell Lung Cancer)
SCORE2	systematische Koronarrisikoeinschätzung 2
SCORE2-OP	systematische Koronarrisikoeinschätzung 2 — ältere Personen
SDRIFE	symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema
SDS	Skala für soziale Erwünschtheit (engl.: Social Desirability Scale)
SEOR	Sociedad Española de Oncología Radioterápica
SGB V	Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V)
SHBG	sexualhormonbindendes Globulin

Abkürzung	Erläuterung
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (Schwartz-Bartter-Syndrom)
SINS	spinal instability neoplastic scale
SIOP	International Society of Pediatric Oncology
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SMAD 2/3	Mothers against decapentaplegic homolog 2/3
SN38	7-Ethyl-10-hydroxycamptothecin; activer Metabolit of des Topoisomerase-I-Inhibitors Irinotecan
SN38G	SN-38 glucuronide
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (engl.: Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors)
SpA	Spondyloarthritiden
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
SpO2	Sauerstoffsättigung des Blutes
SRE	Skelett-bezogenes Ereignis (engl.: skeletal related event)
SSD	Silbersulfadiazin-Creme
SSNRI	selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (engl.: selective Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors)
SSR	synaptic skin response
SSRI	selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (engl.: selective Serotonin Reuptake Inhibitors)
sTfR	löslicher Transferrinrezeptor (engl.: soluble transferrin receptor)
SWOP-Technik	saline washout procedere-Technik
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TBI	Ganzkörperbestrahlung (engl. total body irradiation)
TBS	Trabecular Bone Score
TCDO	Tetrachlorodecaoxid

Abkürzung	Erläuterung
TCM	traditionelle chinesische Medizin
TCR-Bispezifikum	T-Zell-Rezeptor (engl.: T-cell receptor)-Bispezifikum
TEAEs	therapiebedingte Nebenwirkungen (engl.: treatment-emergent adverse events)
TEC	toxisches Exanthem unter Chemotherapie
TEN	toxisch epidermale Nekrolyse
TEP	Totalendoprothese
TGF-Beta	Transforming growth factor beta
THC	Delta-9-Tetrahydrocannabinol
TIA	Tumorthherapie-induzierte Alopezie
TIL	tumour-infiltrating lymphocytes
TJ-28	Eppikajutsuto
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TME	totale mesorektale Exzision
T-Score	statistisches Maß, das die Differenz der Messergebnisse zum Mittelwert der Knochendichte junger Erwachsener (25 - 40 Jahre) gleichen Geschlechts angibt
TNF	Tumornekrosefaktor
TNS	Total Neuropathy Score
TNSc	Total Neuropathy Score klinische Version
TPO	Thyreoperoxidase
TRP	transient receptor potential
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
TTE	transthorakale Echokardiographie
TYMS	Thymidylat-Synthase

Abkürzung	Erläuterung
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UGT1 A1	Uridin-Disphosphat-Glucuronsyl-Transferase 1A1
UVA	Wellenlängen von 315 - 400 nm; langwellig
UVB	Wellenlängen von 280 - 315 nm, kurzwellig
VAS	Visuelle Analogskala
VEGFR	Vascular endothelial growth factor receptor
VHD	Herzklappenerkrankung (engl.: valvular heart disease)
VMAT	volumenadaptierte Strahlentherapie (engl.: volumetric modulated arc therapy)
VTE	venöse Thromboembolien
VZV	Varizella-Zoster-Virus
WHO	World Health Organization (Welt-Gesundheitsorganisation)
XM02	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor Biosimilar
γGT	γ-Glutamyltransferasen
Z.n.	Zustand nach
ZM	Zataria multiflora
ZNS	Zentralnervensystem
ZPP	Zink-Protoporphyrin

2 Einführung

2.1 Geltungsbereich und Zweck

Supportive Therapie sollte begleitend zu jeglicher Therapie onkologischer Erkrankungen - also von Diagnosestellung und Therapiebeginn - bis in die palliative Versorgung für Patient*innen aller Altersgruppen selbstverständlicher Baustein der patient*innenzentrierten onkologischen Versorgung sein. Damit sind alle Patient*innen mit onkologischen Erkrankungen und auch deren Angehörige sowie Selbsthilfeorganisationen wichtige Zielgruppen der Leitlinie - im Sinne der Partizipation und Förderung der Alltagsautonomie durch Information und Beratung. Die Autor*innen sehen den Inhalt der Leitlinie als Basismaßnahme der Gesamttherapie. Überschneidungen zur palliativmedizinischen Leitlinie ergeben sich nicht.

Um dem interdisziplinären Charakter der Leitlinie „Supportive Therapie“ gerecht zu werden, werden an der Erstellung der Leitlinie alle relevanten, in die Behandlung integrierten Fachgesellschaften und Arbeitsgemeinschaften sowie die betroffenen Patient*innen durch sie vertretende Patient*innen- oder Selbsthilfegruppen beteiligt.

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Erst adäquate supportive Therapie ermöglicht eine erfolgreiche, spezifische Krebstherapie. Sie behandelt und verhindert Komplikationen der Krebstherapie und der Erkrankung.

Das Ziel der interdisziplinären Leitlinie sind deutschlandweit fach- und sektorübergreifend konsentrierte Empfehlungen zu wichtigen Themen der Supportivtherapie in der Onkologie.

Die Interdisziplinarität ermöglicht, dass in den anderen Organleitlinien nur die spezielle, kohortenspezifische Supportivtherapie beschrieben werden muss. Zudem werden unterschiedlich ausgelegte Standards der Supportivtherapie in den einzelnen Leitlinien vermieden. Ebenso sind zeitgleiche Aktualisierungen besser möglich, die dann allen Arbeitsgruppen verfügbar sind. Mit der interdisziplinären Leitlinie „Supportive Therapie“ wird die Grundlage für inhaltlich gezielte ärztliche Aus-, Fort- und Weiterbildungsmaßnahmen geschaffen und damit eine Verbesserung bzw. Optimierung der Versorgung angestrebt.

Durch formal konsentrierte, klar verständliche und nachvollziehbare Empfehlungen können sowohl Ärztinnen und Ärzte und andere in die Therapie einbezogene Berufsgruppen als auch die betroffenen Patient*innen bei medizinischen Entscheidungen unterstützt werden.

Ziel ist eine flächendeckende Umsetzung einer multidisziplinären, qualitätsgesicherten und sektorenübergreifenden Versorgung der onkologischen Patient*innen in den Bereichen der supportiven Therapie, deren systematische Berücksichtigung der Empfehlungen in der Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen, sowie die systematische Berücksichtigung der Empfehlungen und daraus abgeleiteter Qualitätsindikatoren z.B. für Zertifizierungsverfahren von onkologischen Zentren.

2.1.2 Adressaten

Die Leitlinie adressiert Ärztinnen und Ärzte, die in die Behandlung von Krebspatient*innen involviert sind (z.B. aus den Fachdisziplinen Chirurgie, Dermatologie, Gastroenterologie, Gynäkologie, Hämatologie, HNO-Heilkunde, internistische Onkologie, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Neurologie, Palliativmedizin, Pneumologie, Radioonkologie, Urologie) sowie weitere im Gesundheitswesen tätige Personen, die mit der Versorgung von onkologischen Patient*innen betraut sind. Die Anwendungsbereiche der Leitlinie umfassen somit den ambulanten und stationären Versorgungssektor.

Weitere Adressaten sind:

- weitere medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften und Berufsverbände (z.B. Allgemeinmedizin, Zahnmedizin, Orthopädie)
- Qualitätssicherungseinrichtungen
- Projekte auf Bundes- und Länderebene
- Gesundheitspolitische Einrichtungen
- Entscheidungsträger auf Bundes- und Länderebene
- Kostenträger
- Pharmazeutische Industrie
- Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer dieser Version beträgt maximal 5 Jahre. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen, bei dringendem Änderungsbedarf werden diese gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

Prof. Dr. med. Karin Jordan

Klinikum Ernst von Bergmann gemeinnützige GmbH
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin
Charlottenstr. 72
14467 Potsdam

Dr. med. Franziska Jahn

Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Klinik für Innere Medizin IV
Onkologie/Hämatologie
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle
E-Mail: franziska.jahn@uk-halle.de

2.2 Grundlagen der Methodik

Das methodische Vorgehen folgt den Vorgaben des Leitlinienprogrammes Onkologie (OL) und den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), sowie dem Oxford Center for Evidence based Medicine.

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet auf den Seiten des

Leitlinienprogramms Onkologie <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie> und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurden in dieser Leitlinie vorwiegend das aufgeführte System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2011 verwendet. Dieses System sieht die Klassifikation der Studien für verschiedene klinische Fragestellungen (Nutzen von Therapie, prognostische Aussagekraft, diagnostische Wertigkeit) vor.

Tabelle 4: Schema der Evidenzgraduierung (Oxford 2011)

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
Wie verbreitet ist das Problem?	lokale und aktuelle Zufallsstichprobe oder Zählung (Vollerhebung)	systematische Übersichtsarbeit von Erhebungen, die auf die lokalen Umstände übertragen werden können**	lokale Erhebung, die nicht auf einer Zufallsstichprobe basiert**	Fallserie**	nicht anwendbar
Ist dieser diagnostische oder kontrollierende Test genau? (Diagnose)	systematische Übersichtsarbeit von Querschnittstudien mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	einzelne Querschnittstudie mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	nicht-konsequente*** Studie oder Studie ohne angewandten Referenzstandard**	Fall-Kontroll-Studien oder Studie mit ungeeignetem oder nicht unabhängigem Referenzstandard**	Expertenmeinung basierend auf pathophysiologischen Überlegungen
Was würde passieren, wenn wir keine Therapie anwenden würden? (Prognose)	systematische Übersichtsarbeit von Kohortenstudien, die Patient*innen im Anfangsstadium der Erkrankung beobachten (Inception cohort study)	einzelne Kohortenstudie von Patient*innen im Anfangsstadium der Erkrankung (Inception cohort study)	Kohortenstudie oder Kontrollarm einer randomisierten Studie*	Fallserie oder Fall-Kontroll-Studie oder eine prognostische Kohortenstudie mit niedriger methodischer Qualität:**	nicht anwendbar
Hilft dieses Vorgehen? (Nutzen der Intervention)	systematische Übersichtsarbeit von randomisierten	randomisierte Studie oder Beobachtungsstudie mit	kontrollierte Kohortenstudie /Follow-up Studie***	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit	Expertenmeinung basierend auf pathophysi-

Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
	Studien oder N-of-1 Studien ¹	dramatischen Effekten		historischen Kontrollen**	logischen Überlegungen
Was sind häufige Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	systematische Übersichtsarbeit von entweder randomisierten Studien oder eingebetteten Fall-Kontroll-Studien ¹ . Oder N-of-1-Studie mit zur Fragestellung passenden Patient*innen oder beobachtende Studie mit dramatischen Effekten	randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	kontrollierte Kohortenstudie / Follow-up-Studie (Post-Marketing Überwachung), mit ausreichender Fallzahl, um eine häufige Nebenwirkung zu identifizieren. Sollen Langzeitnebenwirkungen erfasst werden, muss das Follow-up ausreichend sein**		
Was sind seltene Nebenwirkungen? (Nebenwirkungen)	systematischer Überblick über randomisierte Studien oder N-von1-Studie	randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten			
Ist dieser Früherkennungstest sinnvoll? (Screening)	systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien	randomisierte Studie	kontrollierte Kohortenstudie / Follow-up-Studie**		

*Level kann ggf. wegen der Studienqualität, weiter Konfidenzintervalle (unpräzise Effektschätzer), Inkonsistenzen zwischen Studien oder weil der absolute Effektwert sehr klein ist sowie wegen mangelnder Übertragbarkeit (Fragestellung der Studie entspricht nicht der klinisch relevanten Frage) abgewertet werden. Eine Aufwertung des Evidenzlevels ist möglich bei großen oder sehr großen Effekten.

** Grundsätzlich gilt: Ein systematischer Überblick ist immer besser als eine Einzelstudie.

*** konsekutiver Einschluss = Patient*innen werden fortlaufend rekrutiert

1 (OCEBM Evidenztabelle-AG: J. Howick, I. Chalmers, P. Glasziou, T. Greenalgh, C. Heneghan, A. Liberati, I. Moschetti, B. Phillips, H. Thornton, O. Goddard, M. Hodgkinson)

2 Zur Qualitätsbeurteilung kann u.a. das STROBE-Statement verwendet werden:
<http://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-aims>.

3 Einzelpatient*innenstudien, bei denen die Patient*innen abwechselnd Intervention und Kontrollintervention erhalten.

4 Nachbeobachtungstudie einer Population aus einem abgeschlossenen RCT

5 Studie, bei der aus einer laufenden Kohorten-Studie Fälle und Kontrollen gezogen werden.

2.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

In der Leitlinie wird zu allen Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen widerspiegeln.

Die Empfehlungsgraduierung der S3-Leitlinie „Supportive Therapie“ zu Prophylaxe, Therapie und Diagnostik basieren auf dem AWMF-Regelwerk. Es werden drei Empfehlungsgraduierungen A, B und 0 unterschieden. Die Kernleitsätze werden mittels dieser Graduierung je nach Evidenzgrundlage der vorhandenen Literatur eingestuft. Ebenso spielen klinische Relevanz der Effektivitätsmaße; beobachtete Effektstärken, Validität und Variabilität der Ergebnisse eine wesentliche Rolle. Konnten aufgrund der fehlenden oder schlechten Studienlage keine Empfehlungen formuliert werden, wurden Statements gebildet und im Rahmen der Konsensuskonferenzen im formalen Prozess verabschiedet. Sowohl Empfehlungen bzw. Statements als auch die Empfehlungsgraduierungen wurden innerhalb von vier Konsensuskonferenzen konsentiert.

Die Entscheidungskriterien für die Festlegung der Empfehlungsgrade werden im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie erläutert.

Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung
A	Starke Empfehlung für oder gegen ein Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = soll/soll nicht
B	Empfehlung für oder gegen eine Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = sollte/sollte nicht
0	offene Empfehlung (Option) bzgl. einer Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = kann

Tabelle 6: Erläuterung zur Konsensstärke

Konsensstärke	Beschreibung
Starker Konsens	> 95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95% Zustimmung der Stimmberechtigten

Konsensstärke	Beschreibung
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75% Zustimmung der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50% Zustimmung der Stimmberechtigten

2.2.3 Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen beruhen.

2.2.4 Expertenkonsens (EK)

Statements bzw. Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage eines Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“ (EK) ausgewiesen. Für die Graduierung des Expertenkonsens wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Stärke des Konsenspunktes ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in Tabelle Schema der Empfehlungsgraduierung.

2.2.5 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Finanzierung der S3-Leitlinie erfolgte vollständig über die Deutsche Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie. Es gab keine zusätzlichen Sponsoren. Die finanziellen Mittel wurden ausschließlich für Personalkosten, Literaturbeschaffung, externe Recherche, sowie AG-Treffen und Online-Konsensuskonferenzen (Technik, Moderatorenhonorare) verwendet.

Die Interessenerklärungen aller beteiligten hauptamtlichen und stellvertretenden Mandatsträger*innen, der Expert*innen, der Leitlinienkoordinatorinnen und der Mitarbeiterinnen des Leitlinienbüros wurden über das Portal der AWMF elektronisch erfasst. Nach Mandatierung bzw. Ernennung wurde für jeden Beteiligten ein Profil angelegt, bzw. ein bestehendes Profil aus der Mitarbeit an anderen Leitlinienvorhaben übernommen. Die Einladung zur Darlegung von Interessen erfolgte per E-Mail.

Die Interessenerklärungen sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie aufgeführt.

Umgang mit Interessenkonflikten innerhalb der Leitliniengruppe

Grundsätzlich erfolgt ein Umgang mit den Interessenkonflikten entsprechend der Empfehlungen der AWMF und des Leitlinienprogramms Onkologie. Diese wurde im Kick-Off Meeting vorgestellt und festgelegt.

Bewertung des Interessenkonflikts	Gering	Moderat	Hoch
Beispiele	Vortragstätigkeit	Berater, Advisory Board Tätigkeit, Industriedrittmittel in verantwortlicher Position	Eigentümerinteressen
Einschränkungen	Ebene 1	Ebene 2	Ebene 3
	Limitierung von Leitungsfunktionen Einrichtung einer Doppelspitze	Stimmenthaltungen	Ausschluss von Beratungen

Die Bewertung der Interessenerklärungen wurde von Dr. Franziska Jahn, Dr. Camilla Leithold und Steffi Weiss vorgenommen. Die Einstufung des Interessenkonflikts erfolgte anhand einer Bewertungsskala, die im Folgenden näher erläutert werden.

Die Kategorien 0 bis 3 wurden nach den Angaben der AMWF wie folgt definiert:

- kein Interessenkonflikt (0): kein Interessenkonflikt oder keine Relevanz dieser zu den Themen der Leitlinie
- geringer Interessenkonflikt (1): bei Bezug von Industriedrittmitteln für Vortragstätigkeiten und Autorenschaften im Zusammenhang mit einem Thema/ Produkt der Leitlinie
- moderater Interessenkonflikt (2): bei Mitgliedschaft in einem Advisory Board- und Beratungstätigkeit sowie bei Bezug von Industriedrittmittel in verantwortlicher Position im Zusammenhang mit einem Thema/ Produkt der Leitlinie
- hoher Interessenkonflikt (3): bei Eigentümerinteressen, Besitz von Geschäftsanteilen, bei persönlichen Beziehungen zu einer Firma im Zusammenhang mit einem Thema/ Produkt der Leitlinie

Die dargestellten Interessenkonflikte werden tabellarisch personenbezogen dokumentiert und können im Leitlinienreport (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie>) eingesehen werden.

Moderate und hohe Interessenkonflikte in Bezug auf Themen der Leitlinie haben Konsequenzen bei Beratungs- und Abstimmungsprozessen. So müssen sich Mandatsträger*innen mit moderaten Interessenkonflikten bei Abstimmungen enthalten und bei hohen Interessenkonflikten werden sie von den Beratungen zum jeweiligen Thema ausgeschlossen. Expert*innen, Moderator*innen, Leitlinienkoordinatorinnen und Mitarbeiterinnen des Leitlinienbüros sind nicht stimmberechtigt.

Zur Vorbeugung und Vermeidung von Interessenkonflikten wird die Leitung der jeweiligen Arbeitsgruppen von zwei, bzw. drei Personen wahrgenommen. Die

Leitungen jeder Arbeitsgruppe sind die primären Ansprechpartner*innen für die Leitlinienkoordinatorinnen und das Leitlinienbüro und hauptverantwortlich für die Ausarbeitung des medizinisch-wissenschaftlichen Kenntnisstandes zum Arbeitsgruppenthema unter Einhaltung der methodischen Vorgaben. Später sind sie zuständig für die Präsentation der Arbeitsgruppenergebnisse sowie die Darstellung der Kernaussagen und Empfehlungen auf den Konsensuskonferenzen sowie letztlich für die Finalisierung des Leitlinientextes in Abstimmung mit der jeweiligen Arbeitsgruppe.

Die Mitarbeiterinnen des Leitliniensekretariats sind den Arbeitsgruppen bei der Erstellung der Evidenz für die verschiedenen Fragestellungen behilflich und bereiten bei Bedarf Literaturrecherche, Studienauswahl, Datenextraktion und Erstellung der Evidenztabelle vor.

Den Mandatsträger*innen und Expert*innen sei an dieser Stelle ausdrücklich für ihre ausschließlich ehrenamtliche Tätigkeit gedankt.

3 Tumor-assoziierte Anämie

Autor*innen: PD Dr. Rebecca Bütof, Prof. Dr. Maïke de Wit, Prof. Dr. Birgit Gathof, **PD Dr. Karin Hohloch**, **Prof. Dr. Hartmut Link**, Prof. Dr. Hanno Riess, Prof. Dr. Hubert Schrezenmeier, PD Dr. Ulrich Schuler, Dr. Christoph Szuszi, Prof. Dr. Bernhard Wörmann, Dr. Tilmann Steinmetz

Patient*innen mit einer Tumorerkrankung leiden häufig unter einer Anämie, die klinische Symptome hervorrufen kann. Dabei kann sie erhebliche Beschwerden verursachen, ein Zusammenhang zwischen Hämoglobinwert und Lebensqualität der Krebspatient*innen wird beschrieben [1].

Multiple Ursache kommen in Frage: Die Tumorerkrankung selbst mit Komplikationen wie Blutungen oder Nierenschädigung infolge einer Tumorinvasion, aber auch sämtliche Therapieformen (Operationen, systemische antineoplastische Therapie, Radiotherapie und Radiochemotherapie) [2]. In vielen Fällen sind mehrere Ursachen an der Entstehung der Anämie beteiligt.

Bei der Diagnostik und Behandlung der Anämie müssen daher auch multiple Ursachen bedacht werden. Je nach klinischer Konstellation und dem Ergebnis der Diagnostik kommen zur Therapie die Substitution von Vitamin B12 und Folsäure, Eisen per os oder intravenös, Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA), oder Bluttransfusionen.

3.1 Definition und klinisches Erscheinungsbild

3.1.1 Definition der Anämie

Unter Anämie (Blutarmut) versteht man eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration (Hb) und/oder des Hämatokrits (Hk) im peripheren Blut.

Nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist der untere Referenzwert des Hämoglobins bei mitteleuropäischen Erwachsenen, abhängig vom Alter, bei nicht-schwangeren Frauen mit 12 g/dl (7,45 mmol/l) und bei Männern mit 13 g/dl (8,07 mmol/l) definiert [3], [4].

Während der Begriff „**Tumoranämie**“ oder auch „**Krebs-assoziierte Anämie**“ nicht unterscheidet zwischen Anämie durch die Erkrankung selbst oder ihre Therapie, beschreibt „**Tumorthherapie-induzierte Anämie**“ die Anämie hervorgerufen durch eine Chemotherapie (inkl. „neue Substanzen“) und/oder Radiotherapie bzw. Operation. Die „**Chemotherapie-induzierte Anämie**“ begrenzt sich auf die Anämie, die durch eine Chemotherapie hervorgerufen wird.

Wichtig ist zudem der Terminus „**Anämie bei chronischer Erkrankung**“: Diese Anämieform entsteht durch die Aktivierung des Immunsystems (Ursachen: Tumor, Infektion, Autoimmunerkrankung) mit komplexen Effekten auf Hämatopoese, Eisenstoffwechsel und deren Regelung.

3.1.2 Klinisches Erscheinungsbild

Die Beschwerden bei Anämie sind vielfältig, können alle Organsysteme betreffen und umfassen Symptome wie Müdigkeit, Fatigue, verminderte muskuläre und kognitive Leistungsfähigkeit, Konzentrationsschwäche, Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Schwindel, Ohrensausen, Tachykardie, Dyspnoe, Tachykardie, Orthostase-Syndrom

Hypotonie und Synkopen. Typische Untersuchungsbefunde sind blasse Haut, Skleren und Schleimhäute. Patient*innen mit langsam entstehender Anämie adaptieren sich an die Blutarmut, sodass die Beschwerden und Symptome ohne aktive Anamneseerhebung leicht übersehen werden können.

3.2 Pathophysiologie der Anämie bei chronischer Erkrankung

Eine Anämie bei Krebs kann auch ohne therapeutische Einflüsse, Blutungen oder eine Nierenbeteiligung allein durch das aktivierte Immunsystem entstehen. Diese Anämieform wird als **Anämie bei chronischer Erkrankung (ACD, anemia of chronic disease)** [5] bezeichnet. Im Vordergrund stehen durch inflammatorische Zytokine (Tumor-Nekrose-Faktor- α , Interleukin-1- α und - β , Interleukin-6, Interferon- γ) vermittelte Störungen. Sie betreffen die Homöostase des Eisenstoffwechsels, gehemmte Proliferation der erythroiden Vorläuferzellen, die in Relation zur Anämie nicht ausreichende Synthese von und vermindertes Ansprechen auf Erythropoetin (EPO) sowie eine Verkürzung der Erythrozytenüberlebensdauer [5], [6], [7].

Hepcidin, ein in der Leber gebildetes Typ II Akute-Phase-Peptid, hemmt die intestinale Eisenresorption, die Eisenfreisetzung aus den Enterozyten, die Eisenmobilisation aus dem retikuloendotheliales System (RES) und die Eisenaufnahme in die erythropoetischen Vorläuferzellen [8]. Hepcidin bindet an den einzigen zellulären Eisenexporter Ferroportin und bewirkt dessen Internalisierung. Trotz Eisenüberladung des Organismus ist also auch eine verminderte Hämoglobinsynthese möglich. Der Hämatopoese steht trotz erhöhten Speichereisens zu wenig Eisen zur Verfügung, entsprechend einem funktionellen Eisenmangel.

Bei gesteigerter erythropoetischer Aktivität bilden die Vorläuferzellen der Erythropoese im Knochenmark, die Proerythroblasten das Molekül Erythroferron, das die Bildung von Hepcidin in der Leber hemmt und dadurch die Absorption und Verteilung von Eisen aus den Speicherzellen befördert [9]. Bei verminderter oder supprimierter Hämatopoese ist daher die Erythroferronproduktion vermindert und die Hepcidinproduktion erhöht.

3.3 Inzidenz der Tumor-assoziierten Anämie

Eine symptomatische Anämie ist bei Krebspatient*innen häufig und beträgt je nach Tumortyp und -stadium bereits bei Diagnose solider Tumoren ohne Therapie ca. 31 - 50 %. Noch höher ist die Prävalenz bei hämatologischen Neoplasien [10], [11], [12].

Unter Tumorthherapie treten bei ca. 75 % aller Patient*innen Anämien auf, am häufigsten bei gynäkologischen Tumoren (77 %) bzw. bei Patient*innen mit Lungenkarzinom (77 % - 83 %) [12].

Eine Chemotherapie allein kann zu einer mittleren Verminderung des Hämoglobins um ca. 1,5 g/dl führen, ohne zusätzliche Ursache. Dies konnte in Studien zur adjuvanten Therapie von Frauen mit Mammakarzinom (FEC: 5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid) oder von Patient*innen mit hoch malignem Non-Hodgkin-Lymphom (CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) gezeigt werden [13], [14].

Bei Strahlentherapie allein wird eine Anämie bei ca. 38 % der Patient*innen berichtet,

mit Raten von 35 % bei Patientinnen mit Mammakarzinom, 42 % bei malignen Lymphomen, 49 % bei Tumoren des Gastrointestinaltraktes, 51 % bei Patient*innen mit Lungenkarzinom, und 54 % bei gynäkologischen Tumoren [15], [12]. Bei Prostatakarzinom liegt die Anämierate bei ca. 32 % [10].

Bei kombinierter Radio- und Chemotherapie liegt die Anämierate insgesamt bei ca. 62 % [12].

3.4 Diagnostik

3.1	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Auch bei maligner Erkrankung sollen mögliche Ursachen der Anämie abgeklärt werden.	
	Starker Konsens	

3.4.1 Übersicht über diagnostisches Vorgehen

In der [Tabelle 7](#) sind hilfreiche diagnostische Parameter dargestellt.

Tabelle 7: Diagnostik bei Anämie

Labordiagnostik	
Basisdiagnostik	ergänzende Labordiagnostik
Blutbild mit Hb, Hk, MCV, MCH quantitative Retikulozytenzahl Differenzialblutbild	Retikulozyten-Index* und Retikulozyten-Produktionsindex (RPI)** Hämoglobingehalt der Retikulozyten (CHR) hypochrome Erythrozyten mittleres Retikulozytenhämoglobin (MRH) Erythropoetinspiegel
Eisenstatus: Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung	Zink-Protoporphyrin (ZPP), löslicher Transferrinrezeptor (sTfR) Transferrinrezeptor – Ferritin-Index (sTfR/logFerritin)
Holo-Trans-Cobalamin (aktives Vitamin B12), Folsäure	
Entzündungsparameter: BSG, Fibrinogen, CRP, LDH	Hämolyseparameter: Haptoglobin, Hämopectin, Coombs-Test

Labordiagnostik	
Routinelabor mit Leber- und Nierenfunktionsparametern: Bilirubin, Transaminasen, Albumin, Kreatinin	Blutungsdiagnostik: Thromboplastinzeit (Quick, INR), Stuhl auf Blut, Urinstatus
* Retikulozytenindex: Der normale RI liegt zwischen 1,0 und 2,0; Berechnung: (Hk = Hämatokrit): $RI = \text{Retikulozytenzahl (\%)} \times [(\text{beobachteter Hk})/(\text{erwarteter Hk})], \text{ wobei der erwartete Hk gleich 45 \% ist.}$ **Retikulozyten verbleiben normalerweise 24 Stunden im Blutkreislauf, bevor sie zu Erythrozyten werden. Mit zunehmender Anämie werden jedoch jüngere Retikulozyten aus dem Knochenmark freigesetzt, sodass sie 2 bis 3 Tage im Blutkreislauf verbleiben müssen, bevor sie sich in Erythrozyten umwandeln, wodurch sich ein falsch hoher RI-Wert ergibt. Der Retikulozyten-Produktionsindex (RPI) ist ein angepasster Index, der dies berücksichtigt und nachfolgender Formel berechnet wird: $RPI = RI \times (1/RMT), \text{ wobei RMT die Zeitkonstante der Retikulozytenreifung ist, die durch den beobachteten Hk bestimmt wird. Die Korrekturfaktoren für den RPI sind unten dargestellt}$	
Literatur: [16] , [17] , [18] , [19]	

Korrekturfaktoren für die Retikulozyten-Produktionsindex (RPI)-Berechnung	
Hämatokrit %	Retikulozyten-Reifungszeit (RMT) in Tagen
40 – 45	1,0
35 – 39	1,5
25 – 34	2,0
15 – 24	2,5
< 15	3,0

Die Tumoranämie als Form der Anemia of Chronic Disease (ACD) zeigt sich im peripheren Blut mit normochromen, normozytären oder hypochromen, mikrozytären Erythrozyten (MCV, MCH normal bis erniedrigt) mit Anisozytose und Poikilozytose, die Retikulozytenzahl kann normal oder vermindert sein. Es kann eine Hypochromie der Retikulozyten vorliegen (mittlerer Hämoglobingehalt der Retikulozyten (MRH), Referenzbereich 28 – 35 pg.). Die Retikulozyten zirkulieren nur 1 - 2 Tage im Blut, daher kann das MRH im Gegensatz zu der Bestimmung der hypochromen Erythrozyten ein früher Parameter einer eisendefizitären Erythropoese sein.

Die häufige pathophysiologische Kombination eines funktionellen Eisenmangels (Functional Iron Deficiency, FID), bei dem die Verfügbarkeit des Eisens bei einer Tumorerkrankung unter Einfluss des Hepcidins verringert ist, mit einem absoluten Eisenmangel, z.B. bei Tumorerkrankungen mit Blutungsneigung erschwert die Bewertung der diagnostischen Parameter.

So zeigt sich Ferritin als Akutphaseprotein häufig erhöht, hier gelten bereits Ferritinkonzentrationen von 30 bis 100 µg/l als verdächtig für einen Eisenmangel [20], [21].

Bei Eisenmangel und Eisenverwertungsstörung wird Zink anstelle von Eisen in Protoporphyrin IX eingebaut, sodass vermehrt Zink-Protoporphyrin (ZPP) entsteht, das leicht messbar ist. ZPP dient als Screeningparameter des Eisenstoffwechsels, der bei Werten > 40 µmol/mol Häm gestört ist.

Die Erythroblasten exprimieren bei Eisenmangel vermehrt Rezeptoren für Transferrin, deren Bruchstücke in löslicher Form dann im Blut nachweisbar sind (löslicher Transferrin Rezeptor, sTfR). Der sTfR korreliert mit der Aktivität und dem Eisenbedarf der Erythropoese und nicht direkt mit dem Eisenstatus. Diese Serumkonzentration wird allerdings nicht nur durch die Rezeptorendichte, sondern ebenso durch die Erythroblastenzahl im Knochenmark bestimmt, d.h. bei hypoproliferativer Anämie und Knochenmarksuppression durch Chemotherapie ist die sTfR-Konzentration vermindert.

Damit weist eine niedrige Transferrinsättigung auf eine Minderversorgung der Erythropoese mit Eisen hin, eine Unterscheidung zwischen einem absoluten und einem funktionellen Eisenmangel mit diesem Parameter ist nicht möglich.

Das in der Niere gebildete Erythropoetin stimuliert die Erythropoese und wird bei Anämie vermehrt gebildet. Es besteht eine inverse lineare Korrelation mit dem Hb-Wert. Bei der Tumoranämie und zusätzlich verstärkt nach Chemotherapie steigt das Serum Erythropoetin nicht ausreichend an (relativer Mangel). Dennoch können die Werte deutlich oberhalb des Normwertes für einen normalen Hb-Wert liegen, aber unterhalb der Hb-abhängigen Sollwerte ohne Anämie chronischer Erkrankung [7].

Laborparameter

Die folgenden Werte können bei Anämie chronischer Erkrankung erhöht sein: Ferritin, freie Transferrin-Eisenbindungskapazität (Transferrinsättigung vermindert oder normal), BSG, Fibrinogen, CRP und Haptoglobin, Zink-Protoporphyrin (ZPP), löslicher Transferrin-Rezeptor im Serum, Erythropoetin im Serum, jedoch nicht ausreichend, d.h. inadäquat erhöht. Auch die alleinige Bestimmung des Vitamin B12 an Stelle des Holotranscobalamins, kann zu Fehleinschätzungen führen, da die Werte bei Patient*innen mit Tumorerkrankungen „falsch“ erhöht sein können.

Hinweis: Die Eisenmangelanämie und ihre Behandlung ist nicht Bestandteil dieser Leitlinie, hier sei auf die Publikationen der DGHO oder internationaler Leitlinien hingewiesen [22], [23]. Weitere detaillierte Informationen zur Sicherung eines funktionellen Eisenmangels finden sich zusätzlich in der folgend zitierten Leitlinie [24].

3.5 Therapieoptionen bei Tumor-assoziiierter Anämie

Eine Behandlung ist bei symptomatischer Anämie indiziert, der erniedrigte Hb-Wert allein reicht zur Indikationsstellung nicht aus. Die Toleranz der Anämie variiert individuell sehr stark und kann durch Komorbidität, z.B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung oder koronare Herzkrankheit beeinflusst werden. Basis der Therapie ist eine gezielte aktive Anamnese und Diagnostik zur Differenzierung von Tumor-assoziiierter Anämie und Anämien anderer Ursachen. Je nach diagnostischem Befund müssen die entsprechenden Ursachen differenziert behandelt werden.

Die aufgeführten Therapieansätze bei Tumor-assoziiierter Anämie sind Erythropoese-stimulierende Agenzien, Eisensubstitution, und Transfusionen mit unterschiedlichen Empfehlungsgraden.

3.5.1 Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA) bei Chemotherapie-assoziiierter Anämie

3.2	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Zur Therapie der symptomatischen Chemotherapie-assoziierten Anämie kann bei Hb-Werten unter 10 g/dl eine ESA-Gabe erwogen werden.	
Level of Evidence 1	[25] , [26]	
	Starker Konsens	

3.3	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Die Aufklärung der Patientin/ des Patienten beim Einsatz von ESA soll hinsichtlich des Nutzens die potenzielle Steigerung der Lebensqualität und Verminderung der Transfusionsfrequenz und hinsichtlich der Risiken die thromboembolischen Komplikationen und Bluthochdruck beinhalten.	
Level of Evidence 1	[26] , [25]	
	Starker Konsens	

Bei dem Einsatz von ESA in der Onkologie besteht eine strenge Indikationsstellung. Die Empfehlungen in diesem Kapitel beziehen sich daher nur auf die Chemotherapie-assoziierte Anämie, so sind ESAs bei Anämie und Radiotherapie nicht indiziert.

Aktuell sind ESA bei einem Hb-Wert ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) zur Behandlung der symptomatischen, Chemotherapie-assoziierte Anämie bei Tumorpatient*innen zugelassen, um den Hämoglobinwert auf maximal 12 g/dl (7,5 mmol/l) zu erhöhen.

Benefit und Risiken der Gabe von ESA sind - wie bei jedem Medikament - abzuwägen und mit der Patientin/ dem Patienten zu besprechen.

Grundlage für die Evidenzaufarbeitung war in der ersten Fassung der Supportivleitlinie der Cochrane Review von Tonia et al. von 2012 mit 92 Studien und einer Gesamtzahl von 21.301 Patient*innen [\[25\]](#) und den Studien der ergänzenden Updatesuche [\[13\]](#), [\[27\]](#), [\[28\]](#), [\[29\]](#). Es erfolgte eine differenzierte Auswahl der Studien

zur Chemotherapie-assoziierten Anämie sowie eine Analyse, die explizit die ESA-Gabe bei $Hb < 10$ g/dl beschrieb.

Eine erneute Cochrane-Analyse wurde 2022 publiziert. Sie umfasst auch die bisherigen Studien, und geht zudem Fragestellungen zur Kombination von ESA und Eisen nach (96 Studien mit einer Gesamtzahl von 25.157 Patient*innen) und wird im Folgenden zitiert [26].

Die Darstellung erfolgt nach Gewichtung der in der ersten Fassung der Leitlinie priorisierten Endpunkte beginnend mit dem wichtigsten priorisierten Endpunkt.

Lebensqualität (für diesen Endpunkt werden Daten aus der Analyse von 2016 aufgeführt):

Änderung im FACIT-F (13 Fragen) von Anfang der Studie bis Ende der Studie: Es konnten 14 Studien mit 3.515 Patient*innen ausgewertet werden, die alle chemotherapeutisch behandelt wurden, unabhängig von dem Ausgangs-Hb-Wert (siehe Hintergrund). Hierbei ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von ESA (MD: 2,79; 95 % (Konfidenzintervall) KI: 2,03 – 3,55). Allerdings ist dieser Effekt nicht klinisch relevant, da der Schwellenwert für einen klinisch signifikanten Unterschied (Wert von 3) nicht erreicht wurde [30]. Nach dem GRADE-Ansatz wurde das Endpunkt-bezogene Vertrauen in den Schätzer als „gering“ eingestuft. Insgesamt wurde in nur 14 von 65 Studien Lebensqualität evaluiert. Des Weiteren ergaben sich unpräzise Effekte durch weite Konfidenzintervalle.

Auch bei der differenzierten Betrachtung der sieben Studien, bei denen die ESA-Gabe gemäß dem Zulassungsbescheid ab einem $Hb < 10$ g/dl erfolgte, stellt sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zugunsten der ESA-Therapie dar, jedoch ohne klinische Signifikanz ($n = 1.779$, MD 2,58; 95 % KI: 1,51 - 3,64; $p < 0,00001$). Weite Konfidenzintervalle mit unpräzisen Schätzern, sowie die geringe Studienanzahl führen zur Einschätzung der methodischen Studienqualität als „sehr gering“.

Änderung im FACT-An (20 Fragen): Hier ergibt sich ein klinisch und statistisch signifikanter Effekt (fünf Studien mit 1.051 Patient*innen; MD: 6,21; 95 % KI: 4,60 – 7,82; $p < 0,00001$). Auch hier ist das Vertrauen in den Schätzer als „gering“ bewertet, da sehr wenige Studien diesen Endpunkt auswertbar berichten, obwohl die Werte evaluiert wurden.

Der klinisch und statistisch signifikante Effekt im FACT-An lässt sich auch in der Studie mit ESA-Gabe ab $Hb < 10$ g/dl sehen ($n = 290$; MD 6,60; 95 % KI: 3,92 – 9,28; $p < 0,0001$). Allerdings ist das Vertrauen in diesen Schätzer bei nur einer von insgesamt 65 Studien, die diesen Endpunkt und das weite Konfidenzintervall berücksichtigen, als „sehr gering“ bewertet.

Insgesamt liegt eine geringe Qualität der Evidenz für einen Anstieg der Lebensqualität vor.

Sterblichkeit während der Studie:

Für diesen Endpunkt konnten 55 Studien mit 15.074 Patient*innen ausgewertet werden, wobei sich – unabhängig von zusätzlicher Eisengabe – kein nachweisbarer Unterschied im relativen Risiko zwischen beiden Therapiearmen (mit ESA/ ohne ESA) ergab. Nach den GRADE-Kriterien ist die methodische Qualität insgesamt als „moderat“ einzustufen [26].

Unerwünschte Ereignisse:

Thromboembolische Ereignisse: Für diesen Endpunkt wurden 50 Studien mit 15.408 Patient*innen ausgewertet, wobei sich ein signifikant erhöhtes Risiko (RR 1,82 [1,34 - 2,47]) für thromboembolische Ereignisse für die ESA-Gruppe ohne gleichzeitige Eisentherapie (GRADE „hoch“) ergab. Für die ESA-Gruppe mit i.v.-Eisentherapie (GRADE „moderat“) ergab sich ein starker Trend für vermehrte Thromboembolien (RR 1,82 [0,98 - 3,41]) [26].

Bluthochdruck: Hier konnten 24 Studien mit 8.383 Patient*innen ausgewertet werden. Das Hypertonierisiko wird nur in der ESA-Subgruppe ohne Eisentherapie berichtet, und ist mit einem RR von 2,93 (95 % KI: 1,19 - 7,25) signifikant erhöht (GRADE „moderat“) [26].

Hämatologisches Ansprechen:

In Bezug auf das hämatologische Ansprechen (Hb-Response) wurden 31 Studien mit 6.985 Patient*innen ausgewertet. Dabei ergab sich ein signifikanter Vorteil zugunsten der ESAs (GRADE-„moderat“) [26]. „ESA allein (467 von 1.000; RR 5,19; 95 % KI: 4,02 - 6,71) erhöht wahrscheinlich das hämatologische Ansprechen“.

Gesamtüberleben (aus Metaanalyse):

Für diesen Endpunkt ergab sich bei Auswertung von 71 Studien – unabhängig von zusätzlicher Eisengabe – kein nachweisbarer Unterschied zwischen beiden Therapiearmen (mit ESA/ ohne ESA). Nach den GRADE-Kriterien ist die methodische Qualität insgesamt als „niedrig“ einzustufen [25].

Notwendigkeit einer Bluttransfusion:

Für diesen Endpunkt konnten 69 Studien mit 18.684 Patient*innen analysiert werden. Es ergab sich ein signifikanter Vorteil zugunsten der ESA-Gabe (GRADE „moderat“) [26], [25]. „ESA allein (212 von 1.000; RR 0,59; 95 % KI: 0,51 - 0,69) verringert wahrscheinlich den Bedarf an Transfusionen“.

3.5.1.1 EPO und Darbepoetin: Dosierung und Applikationsintervalle

Die Dosierungsempfehlungen der Hersteller sind akzeptabel und etabliert, Details sind den jeweiligen aktuellen Fachinformationen zu entnehmen (www.fachinfo.de) oder auch den Dokumenten der European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>).

3.5.1.2 Biosimilars

Biosimilars sind als Standard in der Hämatologie und Onkologie etabliert [31], [32], [33]. Es werden daher keine separaten Analysen und Bewertungen der entsprechenden Studien vorgenommen.

Zulassungsprozess Biosimilars: Bei der Herstellung von Biosimilars müssen die strengen Vorschriften und Richtlinien von WHO, EMA und FDA beachtet werden. Die Zulassung von Biosimilars beruht nicht in erster Linie auf dem Nachweis der klinischen Gleichwertigkeit oder Überlegenheit gegenüber einer Standardsubstanz bzw. Standardtherapie. Für Biosimilars muss gezeigt werden, dass sie zum zugelassenen Referenzprodukt gleichwertig sind. Aufgrund dieses geforderten sogenannten „Similaritätsnachweises“ haben Phase-III-Studien für europäische (EMA)

Biosimilar-Zulassungen einen geringeren Stellenwert. Gemäß den Zulassungsprozessen ist es nicht erforderlich, erneut die Wirksamkeit eines bekannten Biopharmazeutikums nachzuweisen, sondern zu zeigen, dass beide Moleküle im Rahmen ihrer biologischen Variabilität absolut vergleichbar sind.

3.5.2 Eisensubstitution

Auch das Kapitel zur Eisensubstitution bezieht sich auf Patient*innen mit Tumor-assoziiierter Anämie.

Im Folgenden wird die Eisensubstitution mit ESA, ohne ESA, sowie die orale und intravenöse Applikationsform differenziert betrachtet.

3.5.2.1 Eisensubstitution in Kombination mit ESA

3.5.2.1.1 i.v. Eisensubstitution in Kombination mit ESA

Der Benefit durch die zusätzliche Gabe von i.v. Eisen in Kombination mit ESA bei funktionellem Eisenmangel muss gegen potenzielle Risiken, wie z.B. das geringe Risiko (selten $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) einer anaphylaktischen Reaktion (siehe [Kapitel 3.5.2.3](#)) oder das sehr geringe Risiko einer Eisenüberladung abgewogen werden.

3.4	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei einer Therapie mit ESA kann, um einen Hb-Anstieg zu erzielen, die begleitende Therapie mit Eisen (Evidenz beruht primär auf i.v.-Eisen) erfolgen.	
Level of Evidence 1	[26] , [34]	
	Starker Konsens	

Für die Kombination von i.v.-Eisen und ESA versus kein Eisen und ESA liegen mittlerweile diverse Studien und Metaanalysen vor.

In der Cochrane-Analyse von 2016 von Mhaskar et al. [\[34\]](#) wurden die Gruppen ESA plus Eisen, Eisen alleine und ESA alleine bei Patient*innen mit Chemotherapie-induzierter Anämie verglichen, Studiendaten zum Vergleich ESA alleine versus Eisen alleine lagen nicht vor.

Eingeschlossen wurden acht RCTs (12 Vergleiche) mit insgesamt 2.087 Patient*innen. Als primäre Endpunkte waren in den Studien Hb-Anstieg und/oder hämatologisches Ansprechen definiert. In keiner der Studien wurde das Gesamtüberleben betrachtet. Zusammenfassend konnte in den Studien ein Vorteil für die zusätzliche Eisengabe zur ESA-Therapie gesehen werden.

Nebenwirkungen wie Nausea und Emesis oder Diarrhoe unterschieden sich in den eingeschlossenen Studien nicht signifikant zwischen Interventions- und Kontrollarm.

Kritisch anzumerken bei den eingeschlossenen Studien sind folgende Punkte, die die Vergleichbarkeit erschweren: Unterschiede in den Einschlusskriterien, unterschiedliches Vorgehen in der Auswertung (Intention-to-treat, bzw. per protocol-Analyse) sowie Verwendung von verschiedenen Eisenpräparaten, Dosierungen und Applikationsintervalle. Teilweise war in der Kontrollgruppe eine zusätzliche orale Eisentherapie erlaubt. In keiner der Studien gab es einen i.v. Placebo-Arm.

Hämatologisches Ansprechen:

In Bezug auf das hämatologische Ansprechen zeigte sich bei der Metanalyse von Mhaskar mit Daten aus sieben Studien (11 Vergleiche, 1.712 Teilnehmende) ein signifikanter Unterschied zugunsten der ESA-Therapie mit Eisen-Gabe gegenüber einer ESA-Therapie ohne zusätzliche Eisengabe (RR 1,17; 95 % KI: 1,09 - 1,26; $p < 0,0001$).

RCTs, in denen Eisen als Infusion verabreicht wurde, zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber ESAs allein (RR 1,20; 95 % KI: 1,10 bis 1,31; $p < 0,00001$) für das hämatologische Ansprechen. Dagegen bestand kein Unterschied des hämatologischen Ansprechens bei RCTs, welche oralen Eisensupplementierung untersuchten (RR 1,04; 95 % KI: 0,87 bis 1,24; $p = 0,68$). Allerdings war der Unterschied zwischen den Subgruppen statistisch nicht signifikant.

Anzahl der Transfusionen:

In sieben Studien wurden Daten zur Anzahl der Transfusionen erfasst (11 Vergleiche; 1.719 Teilnehmende). Signifikant weniger Patient*innen, die mit Eisensupplementierung und ESAs behandelt wurden als Patient*innen mit ESA allein benötigten Erythrozyten (RR 0,74; 95 % KI: 0,60 - 0,92; $p = 0,007$).

Gesamtüberleben (OS):

Zu diesem Endpunkt nehmen die eingeschlossenen Studien keine Stellung.

Therapiebedingte Mortalität:

Vier Studien berichteten über Daten zur therapiebedingten Mortalität (sechs Vergleiche; 997 Teilnehmende), die Inzidenz war in diesen vier Studien gleich null.

Lebensqualität:

Daten zur Lebensqualität konnten aus drei Studien extrahiert werden (vier Vergleiche; 1.124 Teilnehmende). Folgende Messinstrumente kamen zum Einsatz: FACIT-F-Score, LASA-Score, FACT-An-Score, BFI und SDS. Es wurde kein Gruppenunterschied in Bezug auf die Lebensqualität festgestellt (95 % KI: -0,10 - 0,12; $p = 0,88$).

Der Cochrane-Review von Adams et al. (2022) [\[26\]](#) schließt 96 Studien aus einem breiteren Setting ein (Tumor-assoziierte Anämie, Chemotherapie-induzierte Anämie, Anämie unter Radio- oder Radiochemotherapie) und beschreibt in der Netzwerk-Metaanalyse verschiedenste Kombinationen aus Eisen i.v. versus Eisen p.o. versus kein Eisen mit oder ohne ESA für Patient*innen mit Krebs und Anämie. Die Aussagen werden durch die tumortheraPIeübergreifende Betrachtung unspezifischer: Moderate Effekte werden für das hämatologische Ansprechen und die Abnahme der Transfusionshäufigkeit in allen Kombinationen (ESA alleine, ESA+ Eisen i.v., ESA + Eisen oral beschrieben. Bezüglich einer Verbesserung der Lebensqualität wird keine

vergleichende Aussage getroffen. Das Auftreten thromboembolischer Komplikationen oder Hypertension ist unter ESA-Therapie erwartungsgemäß höher und wird in den Studien zu Eisen nicht berichtet.

Die Daten zur Mortalität sind wie folgt dargestellt:

55 Studien bewerteten die Mortalität innerhalb von 30 Tagen (15.074 Teilnehmer*innen). Die Kombination aus ESA mit intravenösen Eisen (12 von 1.000; RR 0,13; 95 % KI: 0,01 bis 2,29; niedrige Sicherheit) oder oralem Eisen (34 von 1.000; RR 0,37; 95 % KI: 0,01 bis 27,38; niedrige Sicherheit) erbrachte keine Gruppenunterschiede bezüglich der Mortalität. ESA allein (103 von 1.000; RR 1,12; 95 % KI: 0,92 bis 1,35; moderate Sicherheit) erhöht wahrscheinlich leicht die Sterblichkeit während der Studie [26].

3.5.2.1.2 Orale Eisensubstitution in Kombination mit ESA

Pathophysiologisch scheint eine orale Eisensubstitution nicht sinnvoll zu sein, da bei aktivem Tumor oder aktiviertem Immunsystem Hepcidin erhöht ist und durch die Ferroportinblockade die Eisenresorption aus dem Duodenum und die Eisenfreisetzung aus dem retikuloendothelialen System hemmt. Dennoch berichten einige Studien [35], [36], [37] einen Benefit der oralen Eisentherapie, allerdings ist dieser nicht konsistent belegt.

3.5.2.2 Eisensubstitution allein bei Chemotherapie-induzierter Anämie

3.5	Evidenzbasiertes Statement	2023
Level of Evidence 1	Die Substitution von Eisen bei Chemotherapie-assoziierten Anämie reduziert die Transfusionshäufigkeit und erhöht das hämatologische Ansprechen. Parameter wie der Einfluss auf die Lebensqualität werden in Studien nur selten berichtet.	
	[38], [26]	
	Starker Konsens	

Intravenöse Eisensubstitution

Spezifisch ausgewählt für die Patient*innengruppe mit Chemotherapie-assoziierten Anämie sind die Daten der Metaanalyse von Buchrits et al. [38]. Hier wurden acht Studien untersucht, die zwischen Januar 1990 und Juli 2021 veröffentlicht und in die 1.015 Patient*innen mit Chemotherapie-induzierter Anämie eingeschlossen wurden. Davon wurden 553 Personen mit i.v. Eisen behandelt und mit Patient*innen verglichen, die entweder auf orales Eisen (n = 271) oder/ und kein Eisen (n = 191) randomisiert wurden. Die Eiseninfusion verringerte den Anteil der Patient*innen, die eine Bluttransfusion benötigten, im Vergleich zu oralem Eisen (RR 0,72; 95 % KI: 0,55 - 0,95) mit einer number needed to treat (NNT) von 20 (95 % KI: 11 - 100).

Eisen intravenös erhöhte das hämatopoetische Ansprechen (RR 1,23; 95 % KI: 1,01 - 1,5), wobei ein hämatologisches Ansprechen bereits als ein Anstieg um 1 g/dl definiert war. Es gab keinen Unterschied im Hinblick auf das Risiko unerwünschter Ereignisse (RR 0,97; 95 % KI: 0,88 - 1,07; acht Studien) oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (RR 1,09; 95 % KI: 0,76 - 1,57; acht Studien) [38].

Die Limitation dieser Aussage beschreiben die Autor*innen selbst: Die eingeschlossenen Studien unterscheiden sich in den Einschlusskriterien, sowie in der Definition für Anämie. Nur in drei Studien wurde der Ferritinspiegel bei Studienbeginn angegeben. Verwendet wurde Eisen-Saccharose in vier Studien, Eisen-Carboxymaltose in zwei Studien und Eisen(III)-Derisomaltose (früher Eisen-Isomaltosid) in zwei Studien. Während in fünf Studien eine feste Dosis von i.v. Eisen verabreicht wurde, wurde in drei anderen Studien die Dosis in Abhängigkeit von Hämoglobin und Gewicht berechnet. Damit kommt man auf eine Variation der verabreichten Gesamtdosis des intravenösen Eisens von 400 - 8.000 mg. Zudem gab es Unterschiede in der Häufigkeit und dem Zeitpunkt der Applikation. Die Nachbeobachtungszeit reichte von vier bis 24 Wochen.

Ein Vergleich orales Eisen versus keine Behandlung oder Placebo liegt in dieser Analyse nicht vor.

Sind die Einschlusskriterien nicht nur auf die Chemotherapie-assoziierte Anämie begrenzt, sondern werden in den Metaanalysen Patient*innen mit Anämie und solidem Tumor oder hämatologischem Malignom eingeschlossen - wie in der Cochrane-Analyse von Adams et al. 2022 - werden auch die Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit der Eisenapplikation unschärfer.

Lediglich beim Vergleich Eisen oral versus keine Behandlung wird ein Anstieg des hämatologischen Ansprechens (RR 1,70; 95 % KI: 0,69 bis 4,20; geringe Sicherheit) beschrieben.

Im Gegensatz zu Buchrits et al. wird im Cochrane-Review erst ein Anstieg des Hämoglobinlevels um mindestens 2 g/dl, oder ein Anstieg des Hämatokrits (Hk) um mehr als sechs Prozentpunkte als hämatologisches Ansprechen gewertet. Das erklärt, dass die oben beschriebenen Studien zum i.v. Eisen in Bezug auf diesen Endpunkt nicht eingeschlossen wurden.

Im Hinblick auf Anzahl der Transfusionen, Mortalität oder Komplikationsraten beschreiben die Autor*innen keinen Effekt.

Orale Eisensubstitution

Der randomisierte Vergleich von i.v. zu oraler Eisentherapie ergab in der Dangsuwan Studie [39], bei 44 Patient*innen eine Überlegenheit der intravenösen Gabe, in der Noronha Studie [40], bei 192 Patient*innen mit (überwiegend platinhaltiger) Chemotherapie eine Gleichwertigkeit mit der i.v. Eisengabe. Die Studie von Ansari zeige eine Überlegenheit der i.v. Gabe bei Patient*innen mit Kolonkarzinom [41]. Unklar ist, ob diese Patient*innen eine Chemotherapie erhielten.

Sofern keine Stimulation des Immunsystems durch einen aktiven Tumor, eine Infektion oder Entzündungsreaktion vorliegt, d.h. kein inhibitorischer Hepcidineffekt zu erwarten ist, ist eine orale Eisensubstitution nach den entsprechenden Leitlinien möglich [22].

Die Verwendung von Eisensalzen zur Eisentherapie wird durch gastrointestinale Nebenwirkungen eingeschränkt. Eine systematische Überprüfung placebokontrollierter Studien ergab, dass Eisensalze gastrointestinale Symptome verstärken (OR 2,32; 95 % KI: 1,74 - 3,08), insbesondere Verstopfung (12 %), Übelkeit (11 %) und Durchfall (8 %). Dies schränkt die Adhärenz ein und kann zum Abbruch der Therapie führen [42]. Meistens ist eine lange Therapiedauer erforderlich, wenn man

von durchschnittlich 7 mg Eisenaufnahme bei Verabreichung einer 100 mg Fe(II)-Tablette oder einer anderen Formulierung ausgeht. Werden 1.300 mg Eisen benötigt, sind das ca. 180 Tage oder sechs Monate.

3.5.2.3 Eisen i.v. Applikationsformen

Derzeit verfügbar sind folgende Präparate: Eisen(III)-natrium-D-gluconat-Sucrose-Komplex, Eisen(III)-hydroxid-Dextran-Komplex, Eisen(III)-carboxymaltose, Eisen(III)-hydroxid-Sucrose-Komplex, Eisen(III)-Derisomaltose. Die Dosierungsempfehlungen der Hersteller sind etabliert, Details sind den jeweiligen aktuellen Fachinformationen zu entnehmen (www.fachinfo.de) oder auch den Dokumenten der European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>). Bei allen parenteralen Eisenpräparaten besteht das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion (selten $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Nach der Applikation von intravenösen Eisen wurden abfallende Serum-Phosphat-Spiegel beschrieben. Der Rückgang beginnt unmittelbar nach der Applikation und erreicht nach etwa zwei Wochen die Tiefstwerte, bevor es im weiteren Verlauf zu einer Normalisierung kommt. Die Hypophosphatämie ist in den meisten Fällen asymptomatisch und selbstlimitierend. Bei Risikopatient*innen wie z.B. bei bekanntem Vitamin-D3-Mangel, Calcium- und Phosphatmalabsorption, sekundärem Hyperparathyreoidismus oder entzündlichen Darmerkrankungen erscheint eine Kontrolle des Serum-Phosphat-Spiegels als sinnvoll [43], [44].

3.5.3 Transfusion von Erythrozytenkonzentraten

3.6	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2025
EK	In einer Vielzahl von klinischen Kontexten ist eine restriktive Indikation zur Transfusion nicht mit klinischen Nachteilen für die Patientin/ den Patienten mit akuter Anämie verbunden. Auch bei fehlenden Daten bei Tumor-assoziiierter Anämie ist in Analogie von einer ähnlichen Situation auszugehen.	
	Starker Konsens	

Die Indikation zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (früher von Vollblut) folgte seit dem Ersten Weltkrieg historisch gewachsenen Standards. Die vermutlich erste Erwähnung eines Transfusionstriggers (mit 10 g/dl) stammt aus dem Jahr 1942 und wurde in dieser Größenordnung bis in die 1980er Jahre nicht hinterfragt [45]. Seit Ende der 1980er Jahre wurden qualitativ höherwertige, randomisierte Studien durchgeführt, die die Vor- und Nachteile von Transfusionstriggern unterschiedlicher Höhe verglichen. Inzwischen liegt eine Reihe von Metaanalysen vor, die darauf hinweisen, dass bei zu großzügiger Indikation und zu hohen Triggern, Risiken von Erythrozytentransfusionen bestehen. Nachteilig beeinflusste Parameter sind dabei erhöhte Raten an Infektionen, an Krankenhaus-assoziiierter Mortalität, an Gesamtmortalität, an Nachblutungen nach Operationen und anderes mehr. Allerdings gibt es auch neuere, prospektive Studien, welche eine nachteilige Auswirkung von Transfusionen auf die Mortalität nicht belegen und auch die Hypothese einer langfristigen Immunsuppression durch Transfusionen oder Auswirkung von Transfusionen auf die Todesursachen nicht unterstützen [46], [47]. Dies könnte durch das Verwenden von leukozytendepletiertem Blut in diesen neueren Studien erklärt sein. In einer Studie bei kardiochirurgischen Patient*innen wurde in der restriktiven

Transfusionsgruppe sogar eine höhere Mortalität beobachtet [\[47\]](#).

Allerdings sind dies keine Studien zur Tumor-assoziierten Anämie, sondern meist wurden Patient*innen mit unterschiedlichsten anderen Indikationen eingeschlossen (v.a. ITS-Patient*innen, Sepsis, orthopädische Operationen, u.v.a.m. [Tabelle 9](#)). Dies relativiert die Empfehlungen, die ausschließlich auf das Kollektiv der Patient*innen mit Tumorerkrankungen oder noch spezieller auf Tumorthherapie-induzierter Anämie bezogen werden sollen. Einen Überblick über die Literatur bietet die jeweils aktuelle Version der „Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“, die seit 1995 herausgegeben wird und in der zuletzt aktualisierten Version von 2021 vorliegt. Weiter können aktuelle Übersichten und systematische Reviews [\[48\]](#), [\[49\]](#), [\[50\]](#), [\[51\]](#), [\[52\]](#), [\[53\]](#), [\[54\]](#) herangezogen werden. Da die Mehrzahl der Überlegungen zu Patient*innen mit Tumor-assoziiierter Anämie auf einer Übertragung von Erkenntnissen aus anderen Patient*innenkollektiven beruht, wird auf eine systematische Darstellung der Primärliteratur verzichtet und auf diese Sekundärquellen verwiesen.

Endpunkte von Transfusionsstudien sind variabel, die Evidenzen daher an unterschiedlichen Zielkriterien ausgerichtet. Meist stehen Parameter der Mortalität der Akutsituation im Vordergrund, daneben werden Infektionsraten (als Folge der Immunmodulation), andere Aspekte der Morbidität, oder Versorgungsdaten wie die Dauer des Krankenhausaufenthaltes miteinbezogen. Im chirurgischen Kontext werden der onkologische Langzeitverlauf und auch das Langzeit-Überleben analysiert. Unzureichend untersucht sind Patient Reported Outcomes (wie Lebensqualität oder die Interaktion mit zunehmenden Empfehlungen der Integration von körperlicher Aktivität und Sport in onkologische Behandlungskonzepte) sowie der kognitive Langzeitverlauf bei älteren Patient*innen [\[55\]](#).

In einer Analyse einer kardiochirurgischen Transfusionstrigger-Studien (TRICCS III) konnte die Nicht-Unterlegenheit der restriktiven Transfusion nach 12 Monaten für die „health-related quality of life“ (HRQoL) nicht nachgewiesen werden, und die Effektschätzer gingen tendenziell zugunsten der liberalen Transfusionstrategie. Auch nach 18 und 24 Monaten konnte keine Nicht-Unterlegenheit festgestellt werden [\[56\]](#).

In den Studien zu Transfusionstriggern wurden in der Regel jeweils zwei verschiedene Grenzwerte verglichen, bei deren Unterschreitung eine Transfusion in der jeweiligen Gruppe als indiziert angesehen werden sollte. Die studienspezifischen Grenzwerte sind dabei uneinheitlich und liegen für die „restriktiven“ Gruppen bei 7 - 9 g/dl, bei den „liberalen“ meist bei 9 - 10 g/dl ([Tabelle 9](#)). Ohne scharfe Grenze kann man die zur Diskussion stehenden Anämien ferner in „akute“ und „chronische“ Formen unterteilen. In den Studien zu Triggern dürften mehrheitlich die akuten Ursachen im Vordergrund stehen, wenn auch gelegentlich auf der Basis von milden, vorbestehenden chronischen Anämien. In den Empfehlungen der BÄK wird daher auch zwischen diesen beiden Formen unterschieden. Bei der Tumor-assoziierten Anämie ist terminologisch in der Regel von einer chronischen Anämie auszugehen. Für das Umfeld der onkologischen Patient*innen gibt es für Fragen der perioperativen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten im Rahmen von Tumor-Operationen eine Reihe von retrospektiven Analysen, die spezifisch für diese Patient*innengruppe sind und die einen erhöhten Transfusionsbedarf mit einem negativen Verlauf onkologischer Erkrankungen in Zusammenhang bringen [\[57\]](#), [\[58\]](#), [\[59\]](#), [\[60\]](#). Ein Cochrane-Review bewertete sechs Studien (fünf RCTs, ein NRCT) zur

Transfusionsstrategie bei hämatologischen Neoplasien (überwiegend akute Leukämien), welche mit intensiver Chemotherapie oder Strahlentherapie, mit und ohne Stammzelltransplantation, behandelt wurden. Eine restriktive Transfusionsstrategie (Hb-Konzentration 7 - 9 g/dl) im Vergleich zu einer liberalen Transfusionsstrategie (Hb-Konzentration 8 bis 12 g/dl) ([Tabelle 9](#)) zeigte keinen oder nur einen geringen Unterschied in der Mortalität an Tag 30 bis 100, der Dauer des Krankenhausaufenthaltes oder Häufigkeit von Blutungskomplikationen [\[61\]](#). Ein weiterer systematischer Review und Metaanalyse (15 Studien, 2.636 Patient*innen; überwiegend akute Leukämien) zeigte in den restriktiven Gruppen einen geringeren Verbrauch von Erythrozytenkonzentraten, aber keinen signifikanten Unterschied in den klinischen Endpunkten [\[62\]](#). Ein systematischer Review (sechs Studien [drei RCTs, drei NRCTs]) mit insgesamt 983 Patient*innen, zeigte eine Reduktion des Verbrauchs von Erythrozytenkonzentraten durch eine restriktive Strategie, aber keinen Unterschied in der Gesamtmortalität [\[63\]](#). Aussagekräftige Studien zur Lebensqualität fehlen in diesen Patient*innengruppen [\[61\]](#), [\[63\]](#), [\[62\]](#). Eine kleine randomisierte, explorative Studie der REDDS-Gruppe zur Vorbereitung einer weiteren randomisierten Prüfung zeigte bei MDS-Patient*innen (Trigger 10,5 vs. 8 g/dl) eine Verbesserung der Lebensqualität bei liberalem Transfusionstrigger in allen untersuchten Domänen [\[64\]](#). Ob multivariate Analysen geeignet sind, die Faktoren zu eliminieren, die im Einzelfall primär zur Transfusion geführt haben, muss hinterfragt werden. Von einem kausalen Zusammenhang zwischen negativem Outcome und Transfusion wird daher nicht mit Sicherheit auszugehen sein, auch weil in einigen Einzelstudien u.a. bei einer Auswertung mit Propensity Score Matching ein Zusammenhang nicht gesehen wurde [\[65\]](#), [\[66\]](#), [\[67\]](#).

Patient Blood Management (PBM)

Beim "Patient*innenblutmanagement" (PBM) handelt es sich um einen patient*innenzentrierten Ansatz, der Eisenmangel, Anämie, Koagulopathie und Blutverlust sowohl bei chirurgischen als auch bei nicht-chirurgischen Patient*innen als Risikofaktoren für ungünstige medizinische Ergebnisse behandelt. Im Rahmen des PBM werden Anämie und Eisenmangel als eigenständige, schwerwiegende globale Gesundheitsprobleme betrachtet [\[68\]](#).

Es erscheint speziell in diesem Kontext sinnvoll, die Rate der Transfusionen gering zu halten und Möglichkeiten des PBM zu nutzen. Unter PBM ist dabei eine klinische Strategie zu verstehen, die in drei Handlungsbereichen versucht, den Transfusionsbedarf zu minimieren [\[69\]](#), [\[53\]](#). Bei elektiven Eingriffen wird durch eine vorausschauende Anämiediagnostik und ggf. Therapie der Ausgangswert optimiert, zweitens wird intraoperativ z.B. durch Wärmemanagement (Normothermie) und andere Maßnahmen die Gerinnung optimiert, ggf. durch Einsatz des Cellsavers und optimierte chirurgischen Techniken der Blutverlust minimiert und drittens perioperativ durch restriktive Blutentnahmen, Optimierung der ITS-Therapie und restriktive Transfusionstrigger die Gabe von allogenem Blut auf das absolut Notwendige reduziert. Diese primär aus der Intensiv- und operativen Transfusionstherapie stammenden Zielsetzungen sind nicht in allen Aspekten auf den spezifischen Kontext der Tumor-assoziierten Anämie unmittelbar übertragbar: Es ist davon auszugehen, dass bei Anämie im Kontext einer Tumorerkrankung bzw. Tumorthherapie die Ursache der Anämie abgeklärt ist und Alternativen zu einer Transfusion bereits ausgeschöpft sind. Der rationale Einsatz von Blutprodukten entsprechend den Querschnittsleitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten ist auch bei der Tumor-assoziierten Anämie zu beachten (siehe unten). Die Reduktion des Blutverlustes ist auch für diese Patient*innengruppe eine

Zielsetzung, wobei insbesondere auch iatrogene Verluste durch Menge und Häufigkeit von Blutentnahmen für die Labordiagnostik eine Rolle spielen. Bei der Ausschöpfung der individuellen Anämietoleranz ist aber auch die Fatigue-Symptomatik und Lebensqualität der Patient*innen mit (chronischer) Tumorthherapie-assoziiierter Anämie zu berücksichtigen.

Indikationsstellung

Evidenzbasierte Empfehlungen zur Indikationsstellung finden sich in größerem Detail in den Leitlinien der AABB (American Association of Blood Banks) zuletzt 2023 publiziert [70], insbesondere für den Intensivbereich auch aus Großbritannien [71], sowie ausführlich in den bereits genannten „Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“, (zuletzt Gesamtnovelle 2020, [72]), die hier nur in kürzester Form referiert werden. Um Doppelungen zu vermeiden, wird speziell auf letztere verwiesen.

3.7	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	In die Entscheidungsfindung zur Transfusion gehen neben dem klinischen Zustand und der Ausprägung der Anämiesymptomatik auch der Hb-Wert (oder der Hämatokrit), die Akuität des Blutverlusts, sowie die Kompensationsmöglichkeiten und Risikofaktoren der Patientin/ des Patienten ein (Tabelle 8).	
	Starker Konsens	

Bei akutem Blutverlust und Patient*innen mit solidem Tumor oder hämatologischen Neoplasien ist die Transfusionsindikation bei einem Hb < 8 g/dl (5 mmol/l) individuell zu prüfen (Tabelle 8). Diese Überprüfung bezieht die individuelle Kompensationsfähigkeit der Patientin/ des Patienten und dessen Risikofaktoren ein. Die Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer bezieht hier vor allem zu kardiovaskulären Risiken Stellung, aber auch pulmonale Erkrankungen, wie die COPD stellen eine für die klinische Entscheidung häufig zu berücksichtigende Komorbidität dar.

Tabelle 8: Empfehlungen zur Transfusion von Erythrozyten bei akuten Anämien aus den Querschnittsleitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten 2020 (modifiziert)

Hb-Bereich	Kompensationsfähigkeit/ Risikofaktoren	Transfusion	Bewertung*
< 7 g/dl (< 4,3 mmol/l)	-	ja	1 A
≥ 7 und < 8 g/dl (≥ 4,3 und < 5,0 mmol/l)	Kompensation adäquat, keine Risikofaktoren	nein	1 A
	Kompensation eingeschränkt oder Risikofaktoren vorhanden	ja	1 A

Hb-Bereich	Kompensationsfähigkeit/ Risikofaktoren	Transfusion	Bewertung*
	Hinweise auf anämische Hypoxie (physiologische Transfusionstrigger ¹)	ja	1 C+
≥ 8 und < 10 g/dl (≥ 5,0 und < 6,2 mmol/l)	Hinweise auf anämische Hypoxie (physiologische Transfusionstrigger ¹)	ja	2 C
≥ 10 g/dl (≥ 6,2 mmol/l)		nein	1 A
Beachte: - Die Hämoglobinkonzentration allein ist kein adäquates Maß des O₂-Angebots. - Bei Hypovolämie oder Hypervolämie geben die Hb-Konzentration und der Hämatokrit den Erythrozytengehalt nicht korrekt wieder. - Individuelle Faktoren können eine von den Empfehlungen abweichende Indikationsstellung erforderlich machen.			
Es werden folgende Faktoren berücksichtigt: die aktuelle Hämoglobinkonzentration (Hb), die physiologische Fähigkeit zur Kompensation des verminderten O₂-Gehalts, das Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren und klinische Hinweise auf eine manifeste anämische Hypoxie (physiologische Transfusionstrigger). 1A: starke Empfehlung, die für die meisten Patient*innen gilt, beruhend auf randomisiert kontrollierten Studien ohne wesentliche methodische Einschränkung. 1C+: starke Empfehlung, die für die meisten Patient*innen gilt, keine randomisierten, kontrollierten Studien, jedoch eindeutige Datenlage 2C: sehr schwache Empfehlung, abhängig vom individuellen Krankheitsfall kann ein anderes Vorgehen angezeigt sein; auf Basis von Beobachtungsstudien, Fallbeschreibungen *Die Empfehlungen gelten für normovolämische Patient*innen mit akuter Anämie in stationärer Behandlung. Bei der Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion sollen außer der Hb-Konzentration individuell die Kompensationsfähigkeit und Risikofaktoren der Patientin/ des Patienten sowie klinische Symptome einer anämischen Hypoxie berücksichtigt werden.			

3.8	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Patient*innen mit längerfristig bestehender Tumor-assoziiierter Anämie kann eine Transfusion bei einer Unterschreitung eines Hk von 24 – 21 % bzw. einer geringeren Hämoglobinkonzentration als 8 – 7 g/dl (< 5,0 – 4,3 mmol/l) erwogen werden.	
	Starker Konsens	

3.9	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Die Indikation sollte primär anhand der individuellen klinischen Symptomatik und der Therapieziele gestellt werden.	
	Starker Konsens	

Laut Querschnitts-Leitlinie der BÄK ist bei chronisch anämischen Patient*innen ohne kardiovaskuläre Erkrankungen auch bei Hämoglobinkonzentrationen bis zu 8,0 – 7,0 g/dl (Hk 24 – 21 % = 5,0 – 4,3 mmol/l) eine Transfusion nicht indiziert, solange keine auf die Anämie zurückzuführenden Symptome auftreten. Ausnahmen lassen noch tiefere Trigger zu, einerseits wenn die Symptomlast gering oder tolerabel ist, andererseits in speziellen therapeutischen Situationen. So wird z.B. bei geplanter allogener Stammzelltransplantation zur Vermeidung der Sensibilisierung eine restriktive Transfusionsstrategie empfohlen. Aspekte der Lebensqualität müssen gegen Risiken der in der Regel bei chronischen Anämien multipel erforderlichen Transfusionen (v.a. auch der Eisenüberladung) abgewogen werden.

Ergänzend zur BÄK-Querschnittsleitlinie sollte Erwähnung finden, dass bei Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren bisher nur Trigger von 8 g/dl versus 10 g/dl randomisiert verglichen wurden [46], [54], ohne dass Nachteile für die restriktive Strategie gefunden wurden. Patient*innen mit Infarkten in den letzten 30 Tagen waren nicht eingeschlossen. Wegen der im höheren Alter gelegentlich vorliegenden Koinzidenz von neoplastischen und kardiovaskulären Erkrankungen sollte berücksichtigt werden, dass aus randomisierten Studien zum Bereich < 7 g/dl als mögliche Trigger für diese Patient*innengruppe bisher nur begrenzte, nicht systematisch aufgearbeitete Erfahrungen vorliegen.

3.10	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei hospitalisierten Patient*innen mit chronischen Anämien, deren klinischer Zustand und Laborparameter überwacht werden, sollte bei der Indikation für eine Transfusion zunächst nur ein Erythrozytenkonzentrat gegeben werden.	
	Starker Konsens	

Die Empfehlung, immer nur ein Erythrozytenkonzentrat zu geben und nur im Ausnahmefall zwei Präparate, weil mehr Transfusionen keinen Vorteil für die Patientin/ den Patienten ergeben würden, kam zunächst aus einem Setting mit intensiver Überwachung von Patient*innen und täglichen Kontrollen des Blutbildes [73], [74].

In einer neueren Pilotstudie, in der restriktive mit liberalen Transfusionsstrategien bei Leukämiepatient*innen verglichen wurden, wurden Einzeltransfusionen nachdrücklich empfohlen. Die Ergebnisse zeigten eine 27%ige Verringerung der durchschnittlichen Anzahl der Erythrozyteneinheiten pro Patient/in ($p=0,01$), ohne dass sich der Fatigue-Score, das Ansprechen auf die Chemotherapie oder die Aufenthaltsdauer verschlechterten [75].

Die Reduktion der Transfusionshäufigkeit ist Bestandteil der nordamerikanischen Initiative „Choosing wisely“ zur Optimierung der medizinischen Maßnahmen [76]. Dort wurde die Empfehlung gewählt, „die minimale Anzahl von Einheiten zu transfundieren, die erforderlich sind die Symptome der Anämie zu lindern oder den Patient*innen in einen sicheren Hb-Bereich zu bringen (7 - 8 g/dl bei stabilen, nicht-kardiologischen stationären Patient*innen)“. Im Hintergrundtext wird ebenfalls empfohlen, die Transfusion von zwei Einheiten zu vermeiden, wenn eine Einheit ausreichend wäre. Andererseits kann es z.B. bei ambulanten Patient*innen zur Verbesserung der Lebensqualität (verminderte Fatigue, bessere Mobilität im alltäglichen Leben und Sport, Verminderung der Häufigkeit der Arztbesuche) sinnvoll sein, abhängig vom geplanten Intervall bis zur Wiedervorstellung, auch bei Hb-Werten um 8 g/dl zwei Erythrozytenkonzentrate zu transfundieren. Hierbei sind auch die Aspekte der transfusionsmedizinischen Versorgung (Blutbereitstellungszeit und -logistik) zu berücksichtigen.

Tabelle 9: Transfusionstrigger für Erythrozytenkonzentrate mit liberaler und restriktiver Strategie - eine Übersicht über die entsprechenden Grenzwerte in einer Serie von Studien

	Autor	Kontext	n	restriktiver Trigger	liberaler Trigger	Setting
1	Bracey et al. 1999 [77]	kardiochirurgisch, Bypass	427	8	9	USA
2	Hajjar et al. 2010 [78]	kardiochirurgisch, Herz-Lungenmaschine	512	8	10	Brasilien
3	Carson et al. 2013 [79]	kardiologisch, Herz-Katheter	110	8	10	USA
4	de Gast-Bakker et al. 2013 [80]	kardiochirurgisch, pädiatrische Intensivmedizin	107	8	10,8	Niederlande
5	Hebert et al. 1999 [81]	Intensivmedizin	838	7 -9	10 -12	Kanada
6	LaCroix et al. 2007 [82]	pädiatrische Intensivmedizin	648	7	9,5	Belgien, Kanada, USA und UK
7	Villanueva et al. 2013 [83]	obere gastrointestinale Blutung	921	7	9	Spanien

	Autor	Kontext	n	restriktiver Trigger	liberaler Trigger	Setting
8	Kirpalani et al. 2006 [84]	niedriges Geburtsgewicht	451	Komplex*		Kanada, USA und Australien
9	Grover et al. 2006 [85]	Orthopädie, TEP Hüfte/ Knie	218	8- 9,5	10- 12,0	England
10	Foss et al. 2009 [86]	Orthopädie, Frakturen	120	8	10	Dänemark
11	So-Osmanet al. 2010 [87]	Orthopädie, TEP Hüfte/ Knie	619	Komplex*		Niederlande
12	Carson et al. 2011 [88]	Orthopädie, Hüftfrakturen	2016	8 oder Anämie-Symptome	10	USA und Kanada
13	Gregersen et al. 2015 [55]	Orthopädie, Hüftfrakturen	284	9,7	11,3	Dänemark
14	Prick et al. 2014 [89]	postpartal	521	Komplex*		Niederlande
15	Karam et al. 2011 [90]	Pädiatrie, Sepsis	137	7	9,5	Belgien, UK, USA und Kanada
15	Holst et al. 2015 [51]	septischer Schock	1005	7	9	Skandinavien
16	Hoeg et al. 2013 [91]	AML	150	< 9,7 + Symptome	< 9,7 g/dl	Dänemark
17	Jansen et al. 2004 [92]	AML	84	7,2 – 8,8 (abhängig von Alter und Symptomen)	9,6 g/del	Niederlande

	Autor	Kontext	n	restriktiver Trigger	liberaler Trigger	Setting
18	Lightdale et al. 2012 [93]	HSZT (Kinder)	141	7	9	USA
19	Webert et al. 2008 [94]	AML, andere hämatol. Neoplasien	60	8	12	Kanada
20	DeZern et al. 2016 [75]	akute Leukämie	89	7	8	USA
21	Froman et al., 2012 [95]	kolorektale Tumoren	272			USA
22	Wehry et al. 2015 [96]	hepatobiliäre Tumoren	126	7	liberale Standard-Praxis	USA
23	Pinheiro et al. 2015 [97]	Tumorchirurgie, verschiedene Entitäten	97	7	9	Brasilien
24	Park et al. 2008 [98]	Magentumoren	43	10	12	Südkorea
25	Robitaille et al. 2013 [99]	HSZT	6	7	12	Kanada
26	Tay et al. 2020 [100]	HSZT	300	7	9	Kanada, randomisierte kontrollierte Studie zur Nicht-Unterlegenheit in vier verschiedenen Zentren
27	Stanworth et al. 2020 [64]	MDS	38	8	10,5	UK, USA, Kanada, New Zealand, Australien

	Autor	Kontext	n	restriktiver Trigger	liberaler Trigger	Setting
28	Vichinsky et al. 1995 [101]	Sichelzellanämie	551	Hb S-abhängig		USA
*„komplex“: Entscheidung zur Gabe von Erythrozytenkonzentraten im Rahmen der Studie hing nicht nur vom Hb-Wert, sondern auch von anderen klinischen Parametern ab. modifiziert und ergänzt nach Rohde et al. [49]						

3.5.4 Weitere Interventionen zur Korrektur einer Anämie (komplementäre oder alternative Medizin)

3.11	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 5	Aufgrund fehlender oder nicht ausreichender Evidenz ist eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von komplementärer Medizin bei Tumor-assoziiierter Anämie nicht möglich.	
	[102] , [103]	
	Starker Konsens	

Unter den komplementären oder den alternativen Behandlungsmethoden wurden z.B. folgende Interventionen verstanden: Homöopathie, Akupunktur, Heilkräuter, Schüssler Salze, Rote Beete Saft, Brennesselsaft, Schwarzkümmelöl, Rotwein, Amalgamentfernung, Behandlung von angeblichen Störfeldern an den Zähnen. Traditionell chinesische Medizin (TCM):

Bei der aktuellen de novo Recherche fanden sich zwei chinesische Metaanalysen zu TCM in Kombination mit Chemotherapie und Aussagen zu Tumorthherapie-induzierter Myelosuppression. In einer Metaanalyse von 2022 [\[102\]](#) mit 39 RCTs wurde der Einfluss von TCM bei Patient*innen, welche eine Capecitabin-Therapie erhalten haben, im Hinblick auf das Tumoransprechen und Sicherheit im Vergleich zu einer alleinigen Capecitabin-Therapie untersucht. Dabei zeigte sich eine signifikant niedrigere Myelosuppressionsrate, in neun der 39 Studien bewertet (RR 0,67 [0,54; 0,82], $p < 0,0001$) und Anämierate, in fünf der 39 Studien auswertbar (RR 0,69 [0,52; 0,92], $p = 0,012$) in der Patient*innengruppe die gleichzeitig TCM erhalten hatte.

Eine zweite Metaanalyse mit 14 RCTs von 2019 [\[103\]](#) untersuchte Effizienz und Sicherheit von TCM bei Patient*innen mit Magenkarzinom, welche eine Paclitaxel-basierte Chemotherapie mit und ohne TCM erhielten. In den fünf Studien, die die Auswirkung von TCM auf die Anämierate berichten, konnte kein signifikanter Gruppenunterschied gezeigt werden (RR: 0,65; 95 % KI: 0,40 – 1,04; $p = 0,07$).

Bei kleinen Fallzahlen der Einzelstudien und heterogenen TCM Therapien, welche in Europa weitgehend unbekannt sind, sowie divergentem Ansprechen ist eine sichere Beurteilung zur Wirksamkeit von TCM auf die Tumorthherapie-induzierte Anämie nicht möglich. Kontrollierte randomisierte Studien mit vergleichbaren Substanzen sind abzuwarten.

Anmerkung: Der Themenkomplex „Anämie“ ist nicht Bestandteil der S3-Leitlinie Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen Version 2.01.

3.5.5 Chemoprotektiva

Beobachtungen bei Chemotherapiestudien zum kleinzelligen Bronchialkarzinom mit dem CDK4/6-Inhibitor Trilaciclib zeigten einen deutlichen myeloprotektiven Effekt mit Reduktionen an Neutropenie, Thrombozytopenie und Transfusionsbedürftigkeit, die in den USA zur Zulassung als Cytoprotektivum führte. Auch andere Substanzen mit unterschiedlichen Zielstrukturen (z.B. p53-Inhibition) sind in der Entwicklung [\[104\]](#).

3.6 Anmerkung - Anämie in der Radioonkologie

Die Zusammenhänge zwischen Anämie, Tumorphoxie und Therapieansprechen einer Strahlentherapie werden kontrovers diskutiert.

So zeigen mehrere experimentelle und klinische Studien, dass es einen Zusammenhang zwischen niedrigen Hämoglobinwerten (Hb) im Blut und einer Tumorphoxie gibt. Tumorphoxie wird dabei mit Tumorprogression, der Entwicklung einer Behandlungsresistenz und damit einhergehend mit einer schlechten Prognose in Verbindung gebracht [\[105\]](#). Beispielsweise waren niedrige Hb-Spiegel in einer großen prospektiven Studie an Patient*innen mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren mit einer statistisch signifikanten Verringerung der Überlebenszeit und einer Zunahme der lokoregionären Rezidive verbunden [\[106\]](#). Weitere Review-Artikel fassten neunzehn klinische Studien zu Anämie und acht klinische Studien zu Tumorphoxämie zusammen, die eine multivariate Analyse beinhalteten, um die Wirkung auf die lokale Kontrolle und/oder das Überleben von Krebspatient*innen zu bestimmen. Alle Studien haben eine Korrelation zwischen niedrigen Hb-Spiegeln und/ oder höheren Tumorphoxien mit schlechterer Prognose gezeigt [\[107\]](#).

Die zugehörigen Untersuchungen klinischer Daten legt nahe, dass bei soliden Tumoren ein maximaler Oxygenierungsstatus im Bereich von 12 g/dl < Hb < 14 g/dl für Frauen und 13 g/dl < Hb < 15 g/dl für Männer zu erwarten ist. In Anbetracht des „optimalen“ Hb-Bereichs im Hinblick auf die Tumoroxygenierung gilt daher das Konzept „je höher, desto besser“ nicht mehr [\[107\]](#).

Die Korrektur der Anämie hat in klinischen Studien zu einer Verbesserung der Tumoroxygenierung geführt. Strittig bleibt jedoch, ob damit auch eine Zunahme der therapeutischen Wirksamkeit einer Strahlentherapie einhergeht.

3.6.1 Transfusion

Daten zu spezifischen Entitäten: Kopf-Hals-Tumoren

Als Teil der randomisierten DAHANCA-5 Studie für Patient*innen mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren, in der die Rolle von Nimorazol als hypoxischen

Radiosensibilisator bewertet wurde, wurde der Effekt von Transfusionen bei Patient*innen mit niedrigem Hämoglobinspiegel bewertet. Patient*innen mit „niedrigen“ Hb-Werten vor der Bestrahlung (Frauen < 13 g/dl; Männer < 14,5 g/dl) wurden subrandomisiert in eine Gruppe mit und ohne Transfusion [108].

Insgesamt wurden 414 Patient*innen eingeschlossen, 171 Patient*innen hatten initial niedrige Hb-Spiegel. Die univariate prognostische Bedeutung hoher Hb-Spiegel wurde bei Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren, die mit Strahlentherapie behandelt wurden, nachgewiesen; jedoch verbesserte eine Transfusion vor und während der Behandlung das Ergebnis bei Patient*innen mit niedrigen Hb-Werten nicht [108].

Eine zweite Studie zu mehreren DAHANCA-Kollektiven, die insgesamt 1.200 Patient*innen inkludierte, bestätigte diese Ergebnisse erneut [109]. In der Gruppe mit niedrigem Hämoglobin verbesserte die Transfusion das Ergebnis hinsichtlich lokoregionärer Kontrolle, krankheitsspezifischem oder Gesamtüberleben nicht. Eine Transfusion vor und während einer Strahlenbehandlung führte nicht zu einer Verbesserung des Outcomes bei Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren und niedrigen Hämoglobinwerten, kann sich aber eventuell sogar negativ auf das Überleben auswirken [109].

In der retrospektiven Studie von Bhide, SA et al. 2009 hatten Patient*innen mit Bluttransfusionen unter radikaler Therapie ihres Kopf-Hals-Tumores ein schlechteres Outcome. Bei Transfusion aufgrund eines niedrigen Hb kann die Transfusion allerdings auch als Surrogatmarker für Patient*innen mit schlechter Prognose gesehen werden [110].

Daten zu spezifischen Entitäten: Zervix

Die Verwendung von Transfusionen zur Verbesserung der hypoxischen Strahlenresistenz wurde in einer älteren, kleinen randomisierten Studie bei Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs untersucht. Die Studie kam zu dem Schluss, dass bei Hämoglobinspiegeln unter 12 g/dl während der Behandlung eine signifikant höhere Rezidivrate und eine niedrigere Heilungsrate zu erwarten sind und dass eine Korrektur der Anämie durch Transfusion die Rezidive verringern und die Heilungsrate erhöhen kann [111]. Eine erneute kritische Analyse dieser Studie durch Fyles et al. unter Anwendung des Intention-to-treat-Prinzips zeigte jedoch, dass die Transfusion keinen Nutzen für die Patientinnen hatte [112]. Da die Hämoglobinwerte vor und während der Behandlung stark mit der Tumorgroße korrelieren, könnte die prognostische Auswirkung der Anämie in älteren Studien dadurch erklärt werden.

Andere nicht-randomisierte Studien zu Patientinnen mit Zervixkarzinom wiesen eine Bedeutung des Hämoglobinspiegels und der Wirkung von Transfusionen nach [113], [114]. Weitere Daten in ähnlichen Patientinnenkollektiven waren jedoch weniger überzeugend [115], [116]. Obwohl die endgültige multivariate Analyse einen therapeutischen Nutzen für Patientinnen zeigte, deren Hb-Wert korrigiert wurde, ergab sich kein signifikanter Vorteil bezüglich des Ansprechens auf die Strahlentherapie.

Daten zu spezifischen Entitäten: Mamma-Ca

In der Studie von Harris et al. gab es keine signifikanten Unterschiede im lokalen oder regionalen Rezidiv, im krankheitsfreien, ursachenspezifischen oder krankheitsfreien Gesamtüberleben zwischen Patientinnen mit Anämie zu Studienbeginn oder mit normalem Hämoglobin. Die Autor*innen schlussfolgerten, dass deshalb während der

Bestrahlung der Brust kein Grund zur Transfusion oder Gabe von Erythropoese-stimulierenden Mitteln besteht [\[117\]](#).

Daten zu spezifischen Entitäten: Ösophagus-Ca

In einer kleinen, retrospektiven Studie an 65 Patient*innen mit Ösophaguskarzinomen, die mit einer kombinierten Radiochemotherapie behandelt wurden, ergab sich in der multivariaten Analyse ein signifikanter Vorteil für das Überleben, wenn die Patient*innen eine Transfusion erhalten hatten. Einschränkend ist auf die in die Multivarianzanalyse eingegangene geringe Patient*innenzahl (n = 18) hinzuweisen [\[118\]](#).

3.6.2 Erythropoetin (EPO)

ESA sind bei Strahlentherapie-induzierter Anämie nicht zugelassen.

Daten zu spezifischen Entitäten: Kopf-Hals-Tumoren

In einer randomisierten Studie von Patient*innen mit fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren wurde der Effekt einer prophylaktischen Therapie mit Erythropoetin (EPO) einmal wöchentlich, beginnend 7 - 10 Tage vor Beginn der Strahlentherapie, untersucht. Die Epo-Gabe während einer definitiven Strahlentherapie verbesserte die Ergebnisse jedoch nicht [\[119\]](#).

Die Studie mit Erythropoetin- β (Epoetin- β) von Henke et al. bei Strahlentherapie führte aufgrund der negativen Ergebnisse zur umfangreichen Diskussion und Neubewertung der EPO-Therapie bei Tumorpatient*innen [\[120\]](#). Krebsbedingte unerwünschte Ereignisse traten bei 78 (46 %) Placebo-Patient*innen und bei 92 (51 %) Epoetin- β -Patient*innen auf, und ein lokales Fortschreiten des Tumors wurde bei 50 (29 %) bzw. 65 (36 %) gemeldet. Insgesamt starben 89 (52 %) Patient*innen in der Placebogruppe und 109 (61 %) in der Epoetin- β -Gruppe. 119 (34 %) der Patient*innen in den beiden Behandlungsgruppen starben an Krebs. Die Mortalität unterschied sich zwischen den Gruppen bei Herz- und Allgemeinerkrankungen: Fünf Placebo- und zehn Epoetin- β -Patient*innen starben an Herzerkrankungen und ein Placebo- und neun Epoetin- β -Patient*innen an Allgemeinerkrankungen.

Daten zu spezifischen Entitäten: Zervix

In einer Phase-I/II-Studie an wenigen Patientinnen mit Zervixkarzinom, die mit einer Radiochemotherapie behandelt wurden, wurde EPO und Eisen(II)-sulfat 5 - 10 Tage vor Beginn der externen Bestrahlungstherapie substituiert, die bis zu Hb-Werten > 14 g/dl fortgesetzt wurde. Die Autor*innen schlussfolgerten, dass eine solche Therapie sowohl sicher als auch wirksam zu sein scheint [\[121\]](#). Randomisierte Phase-III-Studien existieren jedoch nicht.

Daten zu spezifischen Entitäten: Lungenkarzinom

Für Patient*innen mit lokal-fortgeschrittenen Lungenkarzinomen existiert eine randomisierte Studie, die bei sequenzieller Radiochemotherapie den Effekt einer EPO-Gabe untersucht hat. Es ergab sich ein statistisch nicht signifikanter Trend für ein besseres 2-Jahres-Gesamtüberleben in einer Untergruppe von mit EPO Patient*innen mit einer Ausgangsanämie. Dieser konnte jedoch in der Gesamtpopulation nicht aufrechterhalten werden [\[27\]](#).

Die ESMO-Guidelines empfehlen keine prophylaktische Anwendung von EPO zur Vorbeugung einer Anämie bei Patient*innen, die sich einer Strahlentherapie unterziehen und zu Beginn der Behandlung normale Hb-Spiegel aufweisen, da die Literatur keinen Vorteil hierfür gezeigt hat [\[122\]](#).

4 Prophylaxe der Tumorthherapie-induzierten Neutropenie mit Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF)

Autor*innen: Michael Höckel, Dr. Markus Horneber, Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher, **Prof. Dr. Hartmut Link**, **PD Dr. Michael Sandherr**, **PD Dr. Ulrich Schuler**, Dr. Christoph Szuszi, Prof. Dr. Marie von Lilienfeld Toal

Die Neutropenie, der Mangel an neutrophilen Granulozyten, ist nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) definiert als jede Abnahme der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) unter 1.500/ μ l, wobei mäßige und schwere Neutropenien der Grade 3 - 4 als ANC < 1.000 - 500/ μ l bzw. < 500/ μ l definiert sind ([CTCAE Version 5.0](#)). Eine Neutropenie sowie eine daraus resultierende febrile Neutropenie (FN) sind bedeutsame Faktoren für Morbidität und Mortalität nach zytotoxischer Therapie [\[123\]](#). Die FN ist nach den in Studien verwendeten CTCAE-Kriterien folgendermaßen definiert:

Eine erhöhte orale Körpertemperatur > 38,3 °C oder mindestens eine Stunde lang $\geq$ 38,0 °C, bei gleichzeitig erniedrigter Anzahl neutrophiler Granulozyten < 1.000/mm³ ($1,0 \times 10^9$ /l).

Komplikationen durch Neutropenie können zu einer Verringerung der Chemotherapie-Dosis in den nachfolgenden Therapiezyklen oder zu einer Therapieunterbrechung führen. Dadurch wird die geplante Dosisintensität verringert und die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patient*innen erheblich verschlechtert [\[124\]](#), [\[125\]](#).

Die Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF) sind für die Verringerung der Inzidenz febriler Neutropenien und der Dauer der Neutropenie bei malignen Erkrankungen (außer CML und MDS) mit zytotoxischer Chemotherapie sowie zur Verkürzung der Dauer der Neutropenie infolge myeloablativer Chemotherapien mit anschließender Stammzelltransplantation zugelassen.

Die Empfehlungen dieses Kapitels basieren ursprünglich auf einer Leitlinienadaptation der DGHO-Leitlinie von 2014 [\[126\]](#) sowie der aktualisierten ASCO-Leitlinie zur G-CSF Prophylaxe von 2015 [\[127\]](#). Eine Update-Recherche der publizierten Literatur nach Veröffentlichung beider Leitlinien ergänzt die Evidenz der nachfolgenden Empfehlungen.

4.1 Indikation der G-CSF-Gabe

4.1	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Level of Evidence 1	Die prophylaktische G-CSF-Gabe richtet sich nach dem Risiko für eine febrile Neutropenie nach zytotoxischer Tumorthherapie in Abhängigkeit individueller Risikofaktoren.	
	[126] , [128] , [129]	
	Starker Konsens	

4.2 G-CSF bei afebriler Neutropenie

4.2	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Eine G-CSF-Gabe aufgrund des alleinigen Auftretens einer afebrilen Neutropenie nach Tumorthherapie soll nicht erfolgen.	
Level of Evidence 2	[127] , [130] , [131] , [129] , [132] , [133]	
	Starker Konsens	

Durch die Gabe von G-CSF bei afebriler Neutropenie konnte in Bezug auf die Anzahl und Dauer der Krankenhausaufenthalte, der Verwendung von Antibiotika und dem Gesamtüberleben keine Verbesserung des Outcomes erzielt werden [\[130\]](#). Mit therapeutischem G-CSF oder Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor (GM-CSF) wurde zwar die Dauer der schweren Neutropenie (< 500/μl) von vier auf zwei Tage verkürzt, aber ohne einen klinisch signifikanten Vorteil für die Inzidenz und Infektionsausprägung, Hospitalisierung, die Anzahl an Krankenhaustagen und den Antibiotikaverbrauch [\[131\]](#). Für Patient*innen mit afebriler Neutropenie existieren daher keine Daten, die eine routinemäßige G-CSF-Therapie rechtfertigen würden.

4.3 Patient*innenindividuelle Risikofaktoren für eine erhöhte Inzidenz der febrilen Neutropenie

4.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Patient*innenindividuelle Risikofaktoren sollen vor jedem Zyklus einer systemischen Tumorthherapie zur Abschätzung des Gesamtrisikos der febrilen Neutropenie evaluiert werden.	
	Starker Konsens	

4.4	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 1	Folgende Faktoren, insbesondere wenn sie in Kombination vorkommen, stellen wahrscheinlich eine Risikoerhöhung für eine febrile Neutropenie dar*: • Alter > 65 Jahre • niedriger Performance-Status (niedriger Karnofsky-Index, hoher ECOG) • Komorbiditäten (fortgeschrittene COPD, Herzinsuffizienz NYHA III-IV, HIV-Infektion, Autoimmunerkrankung, deutlich eingeschränkte Nierenfunktion) • weit fortgeschrittene, symptomatische Tumorerkrankung • in der Vergangenheit stattgehabte systemische Tumorthherapie oder Zelltherapie • Laborparameter (Anämie, Lymphozytopenie < 700/μl, Hypalbuminämie, Hyperbilirubinämie) *Bei der vorgenommenen Bewertung sind auch weitere Studienendpunkte wie die infektionsbedingte Mortalität eingeflossen. Kein individueller Risikofaktor kann eindeutig aus der Literatur extrahiert werden.	
	[134]	
	Starker Konsens	

In mehreren Leitlinien wurden Risikofaktoren definiert, die bei der Anwendung von Protokollen mit einer Gesamtinzidenz von 10 - 20 % im individuellen Fall dazu dienen sollen, eine Entscheidung für die Gabe von G-CSF zu begründen [\[127\]](#), [\[135\]](#), [\[136\]](#) ([Tabelle 10](#)). Die Vorgehensweise war dabei in der Vergangenheit in verschiedener Hinsicht uneinheitlich und z.T. methodisch zu hinterfragen. Einbezogen wurden prospektive, aber auch retrospektive Studien, die Analyse der Risikofaktoren erfolgte z.T. nur univariat, z.T. multivariat. In den meisten Primärpublikationen erfolgten multiple Testungen in der univariaten Analyse ohne entsprechende statistische Korrektur, in die multivariaten Analyse wurden nur univariat signifikante Faktoren eingeschlossen (was methodisch nicht zwingend ist) [\[137\]](#), [\[138\]](#), [\[139\]](#), [\[140\]](#), [\[141\]](#), [\[142\]](#), [\[143\]](#), [\[144\]](#), [\[145\]](#), [\[146\]](#), [\[128\]](#), [\[147\]](#), [\[148\]](#). Ferner lassen sich unterschiedliche Zielkriterien unterscheiden, wie (a) Einflussfaktoren auf die Ausprägung der Neutropenie, (b) die Inzidenz der febrilen Neutropenie, (c) das Outcome der febrilen Neutropenie, (d) die infektionsbedingte Mortalität oder (e) die Gesamtmortalität oder (f) die absolute Risikoreduktion durch G-CSF [\[134\]](#).

Wenn die Indikation für die G-CSF-Gabe z.B. von der Inzidenz der febrilen Neutropenie abhängig gemacht werden soll, dann sollte sich auch der Risikofaktor auf diese Zielgröße beziehen. Oft wurden in den Empfehlungen nur positive Signale aus den Primärstudien aufgegriffen, die fehlende Erwähnung eines Faktors oder negative Daten in anderen Primärstudien wurden nicht zum Anlass genommen, den jeweiligen Faktor in Frage zu stellen. Eine zusammenfassende multivariate Analyse prospektiver Studien auf Basis von Einzelpatient*innendaten wäre ideal, ist aber vermutlich nicht realisierbar.

Auf der Basis der verfügbaren Daten sollte ein Risikofaktor idealerweise mehrere Kriterien erfüllen: er sollte in der überwiegenden Zahl der prospektiven Studien und bei der überwiegenden Zahl der Patient*innen in den prospektiven Studien in der multivariaten Analyse signifikant sein. Darüber hinaus wäre zu fordern, dass der Einfluss des Faktors auf die Inzidenz auch hinreichend groß ist, dass er das individuelle Risiko aus dem 10 - 20 % - Bereich in den Bereich $\geq 20\%$ anhebt. Das heißt, die errechnete Odds Ratio müsste in einer Größenordnung von > 2 liegen.

Eine Einschätzung kann lediglich als Expert*innenkonsens vorgenommen werden, da nach diesen harten Kriterien derzeit evidenzbasiert kein Risikofaktor zweifelsfrei zu benennen ist. Der von der EORTC benannte Risikofaktor „weibliches Geschlecht“ - obgleich mit einem niedrigen Evidenzgrad versehen - scheidet damit beispielsweise aus.

Die klinische Erfahrung zeigt, dass Alter ein wichtiger Faktor ist. Eine Vielzahl von Studien berichtet bei älteren Tumorpatient*innen über ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Neutropenie nach myelotoxischer Chemotherapie [139], [128], [149], [150], [151]. Dabei wird insbesondere bei Patient*innen über 70 Jahre eine erhöhte Rate an Infektionen festgestellt. In bestehenden Leitlinien sind ein Alter > 65 Jahre, sowie Komorbidität als Risikofaktoren klassifiziert, um auch bei Chemotherapie mittleren FN-Risikos G-CSF prophylaktisch einzusetzen. Analysen, die mittels multivariater Analysen auf spezifischere Risikofaktoren wie Performance-Status (eine genauere Angabe, welcher Performance-Status gemeint ist, findet sich in der Literatur jedoch meist nicht), Komorbidität und Laborwerte eingehen, zeigen hingegen regelmäßig kein unabhängiges Risiko durch das Alter der Patient*innen. Insofern ist das individuelle Risiko einer alten Person ohne Komorbidität, mit gutem Performance-Status und unauffälligen Laborparametern nicht abschließend geklärt.

Eine Metaanalyse von 20 Artikeln [134], die durch multivariate Analysen über die Identifikation von FN-Risikofaktoren berichteten, ergab eine sehr heterogene Methodik und Auswahl der geprüften Risikofaktoren. Am besten wurde die Evidenz eingeschätzt für einen reduzierten Performance-Status (ECOG > 1), die Komorbidität, frühere Chemotherapien in der Krankengeschichte, Anämie (Hämoglobin < 12 g/dl), Lymphozytopenie ($< 700/\mu\text{l}$), Hypalbuminämie (< 35 g/dl) und Hyperbilirubinämie. Die Auswahl relevanter Komorbiditäten, die zu einer Erhöhung des FN-Risikos beitragen, wurden in einer Kohortenstudie ($n = 19.160$) untersucht. Hierzu zählen: COPD, Herzinsuffizienz, HIV-Infektion, Autoimmunerkrankungen, peptische Ulcera, Niereninsuffizienz, Schilddrüsenerkrankungen [146]. Für das Tumorstadium ergab sich eine eher schwache Evidenz, was jedoch daran liegen kann, dass viele Patient*innen trotz formaler Erfüllung eines Stadium IV noch symptomarm waren. Es war daher Expert*innenkonsens, dass klinisch weit fortgeschrittene symptomatische Tumorerkrankungen ein FN-Risiko darstellen können. Zusätzlich scheint eine vorausgegangene Strahlentherapie das FN-Risiko zu erhöhen [127].

Insgesamt ist trotz der Fülle an Publikationen die Evidenz für alle vorliegenden Risikofaktoren als schwach zu bewerten, da die Datenlage insgesamt sehr widersprüchlich ist. Insofern stellt das Vorliegen eines einzelnen Risikofaktors alleine keine zwingende Indikation für eine G-CSF-Prophylaxe in der Gruppe der Patient*innen mit einem erwarteten Risiko von 10 - 20 % dar; wird aber bei besonders starker Ausprägung des Risikofaktors oder bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren in Betracht gezogen.

Tabelle 10: Individuelle Risikofaktoren in den internationalen Leitlinien

EORTC 2010[135] FN-Risiko	ASCO 2015[127] FN-Risiko	NCCN 2022[16] FN-Risiko
hohes Risiko: - Alter > 65 Jahre erhöhtes Risiko: (Level I und II Evidenz nach EORTC): - fortgeschrittenes Tumorstadium - frühere febrile Neutropenie - keine Antibiotikaphylaxe - keine Anwendung von G-CSF - andere Faktoren (Level III und IV-Evidenz nach EORTC): - schlechter Performance-Status und/oder - schlechter Ernährungsstatus - weibliches Geschlecht - Hb < 12 g/dl - Leber-, Nieren- oder Herz-Kreislauf-Erkrankung	- zusätzlich zur Chemotherapie und Tumorentität: - Alter > 65 Jahre - fortgeschrittenes Tumorstadium - vorherige Chemotherapie oder Radiatio - bereits existierende Neutropenie aufgrund eines Knochenmarkbefalls durch den Tumor - offene Wunden/chirurgischer Eingriff - schlechter Performance-Status - schlechter Ernährungsstatus - Niereninsuffizienz - Leberinsuffizienz, insbesondere erhöhtes Bilirubin - kardiale Komorbidität - multiple Vorerkrankungen - HIV-Infektion	- ältere Patient*innen > 65 Jahre bei voller Dosisintensität der Chemotherapie - vorherige Chemotherapie oder Radiatio - Zytopenie aufgrund eines Knochenmarkbefalls durch den Tumor - Neutropenie - offene Wunden - kürzlich stattgehabte Operation - präexistierende Komorbiditäten - Niereninsuffizienz - Leberinsuffizienz, insbesondere erhöhtes Bilirubin - schlechter Performance-Status - HIV-Infektion insbesondere niedrige CD4 Zellzahl

4.4 Risikoklassifikation einer febrilen Neutropenie

4.5	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2025
EK	Basierend auf dem Risiko, eine febrile Neutropenie im jeweiligen Tumorthherapie-Protokoll zu entwickeln, erfolgt die Risiko-Klassifikation für eine febrile Neutropenie in vier Kategorien: Risikoklasse 1: $\geq 20\%$ Risikoklasse 2: $< 20\%$ und $\geq 10\%$ und das Vorhandensein individueller Risikofaktoren Risikoklasse 3: $< 20\%$ und $\geq 10\%$ Risikoklasse 4: $< 10\%$	
	Starker Konsens	

Für die Identifikation von Risikopatient*innen, auch im Rahmen der Zulassungsstudien, wurde das Risiko für das Auftreten febriler Neutropenie klassifiziert. Diese Einteilung in vier Risikoklassen ist empirisch und hat sich in der Mehrzahl der internationalen Leitlinien durchgesetzt [16], [135], [127].

4.5 Risiko der febrilen Neutropenie für einzelne Tumorthherapie-Regime

Um die Notwendigkeit der prophylaktischen Intervention mit G-CSF abzuschätzen, muss das prozentuale FN-Risiko der Tumorthherapie bekannt sein. Dieses Risiko geht häufig aus den Zulassungsstudien der einzelnen Tumortheraeutika hervor. Die Angaben in den publizierten Studien sind jedoch oft unzureichend [152]. Auch die Definitionen von Fieber, Neutropenie und febriler Neutropenie sind nicht einheitlich und somit nicht immer adäquat vergleichbar. Zu den wichtigsten Determinanten des FN-Risikos gehören die Art der Chemotherapie sowie die Dosisintensität. Kombinationschemotherapien erhöhen das Risiko im Vergleich zu Monotherapien, ebenso die Therapie mit stark myelotoxischen oder schleimhauttoxischen Zytostatika [127], [153], [16], [135]. Die Angaben zu Myelosuppression und Dosisintensität sind in publizierten Studien häufig nicht leicht zu finden, unvollständig oder nicht angegeben. Eine beispielhafte Auflistung der einzelnen Tumortheraeutika und des jeweiligen FN-Risikos findet sich in den Leitlinien der ASCO, DGHO, EORTC und NCCN.

G-CSF Studien mit Endpunkt Therapieansprechen

Zahlreiche Phase-III-Studien bestätigten die Reduktion der FN durch G-CSF. Lyman publizierte 2013 eine Metaanalyse mit 59 randomisierte Studien zur Chemotherapie mit oder ohne G-CSF-Prophylaxe, an denen fast 25 000 Patient*innen mit soliden Tumoren oder Lymphomen teilnahmen. Das relative Risiko (RR) mit G-CSF-Unterstützung für die Gesamtmortalität betrug 0,93 ($p < 0,001$) [154], [155]. Eine 2018 publizierte aktualisierte Metaanalyse zeigte, dass die Überlebensrate bei Patient*innen signifikant besser war, die eine primäre G-CSF-Unterstützung erhielten, im Vergleich zu Patient*innen ohne primäre G-CSF-Unterstützung (Mortalität RR 0,92; 95 % KI: 0,90 - 0,95; absolute Risikoreduktion um 3,3 %; 95 % KI: 4,2 - 2,4; $p <$

0,0001) [156]. Die dort publizierte höhere Rate an sekundären Malignomen unter G-CSF-Prophylaxe und höherer Dosisintensität der Chemotherapie wird durch die höhere Überlebensrate aufgewogen. Es ist unklar, ob die erhöhte Rate der Sekundärmalignome durch eine erhöhte Chemotherapie-Dosis oder durch G-CSF verursacht wurde. Obwohl eine gewisse Verringerung des Risikos einer Gesamtmortalität durch die Zugabe von G-CSF zum Chemotherapie-Schema festgestellt wurde, ist eine verbesserte Krankheitskontrolle die wahrscheinlichste Erklärung, für die in dieser Metaanalyse berichtete Verbesserung des Überlebens [157], [156], [158].

Studien mit Endpunkt Febrile Neutropenie/Infektion (DGHO-Evidenztabelle)

Diese Einteilung beruht nur auf RCTs, die G-CSF versus non-G-CSF getestet haben. Um die entsprechende Risikoeinteilung vorzunehmen, wurde das Risiko der FN des jeweiligen Kontrollarmes gewählt. Die Studien bzw. Evidenztabelle sind aus der Quellleitlinie der DGHO zu entnehmen [126].

Die Protokolle der Tumortherapeutika können nach der Publikation der Zulassungsstudien in nachfolgenden Untersuchungen eine höhere Toxizität und eine höhere Rate der febrilen Neutropenie aufweisen, da in den Zulassungsstudien - durch strenge Ein- und Ausschlusskriterien - bestimmte Patient*innengruppen häufig nicht ausreichend berücksichtigt werden, wie beispielsweise ältere Personen oder Patient*innen mit Komorbiditäten. Weiterhin wurde in vielen Therapiestudien mit G-CSF behandelt, ohne dass dies primär vorgesehen war, sodass die Angabe des FN-Risikos verfälscht sein kann. Zu berücksichtigen ist auch, dass die Rate der Infektionen in der Neutropenie, z.T. mit tödlichem Verlauf, separat aufgeführt werden. Das heißt, dass die Klassifikation des FN-Risikos eines Therapieprotokolls die vollständige Beurteilung der relevanten Publikationen voraussetzt und nicht nur auf Basis der Zulassungsstudie durchgeführt werden sollte. Ein typisches Beispiel ist das FOLFIRINOX-Protokoll für das metastasierte Pankreaskarzinom, bei dem in der Datentabelle ein FN-Risiko von 5,4 % - und somit theoretisch nur ein geringes Risiko für febrile Neutropenie - angegeben wird. Allerdings erwähnt diese Arbeit auch an anderer Stelle, dass ein Todesfall wegen febriler Neutropenie auftrat und dass 42,5 % der Patient*innen G-CSF erhielten [159]. Somit erscheint eine primäre Festlegung des FN-Risikos nicht trivial. In der Praxis hat dies dazu geführt, dass in den weiteren Protokollmodifikationen meist eine G-CSF-Prophylaxe vorgesehen war. Diese Entwicklung zeigen auch nachfolgende Publikationen mit dem FOLFIRINOX-Protokoll, bei diesen wurden entsprechende Modifikationen durchgeführt; es erhielten bis zu 77 % der Patient*innen G-CSF [160], [161], [162].

In einem systematischen Review von 130 Beobachtungsstudien mit 50.069 Patientinnen mit Mammakarzinom wurde festgestellt, dass die FN-Raten signifikant höher sind als bei RCTs [163]. Kritisch bei dieser Metaanalyse ist allerdings anzumerken, dass die individuellen Risikofaktoren der Patientinnen für eine febrile Neutropenie nicht bekannt sind.

4.6 Empfehlung für die primäre G-CSF-Prophylaxe in Abhängigkeit des febrilen Neutropenierisikos

4.6.1 Solide Tumoren

Der zu bewertende primäre Endpunkt war meistens das Auftreten der febrilen Neutropenie, auf diesen Endpunkt bezieht sich auch der Level of Evidence.

4.6	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Bei Patient*innen mit soliden Tumoren, die eine Tumorthherapie mit einem Risiko für eine febrile Neutropenie von $\geq 20\%$ (Risikoklasse 1) erhalten, soll die prophylaktische G-CSF-Gabe erfolgen.	
Level of Evidence 1	[126] , [127] , [164] , [135] , [165] , [166] , [167]	
	Starker Konsens	

4.7	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Bei Patient*innen mit soliden Tumoren, die eine Tumorthherapie mit einem Risiko für eine febrile Neutropenie der Risikoklasse 2 erhalten ($< 20\%$ und $\geq 10\%$), soll die Entscheidung über die prophylaktische G-CSF-Gabe von den patient*innenindividuellen Risikofaktoren abhängig gemacht werden.	
Level of Evidence 1	[126] , [135] , [16] , [134] , [166]	
	Starker Konsens	

4.8	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Patient*innen mit soliden Tumoren, die eine Tumorthherapie mit einem Risiko für eine febrile Neutropenie zwischen $\geq 10\%$ und $< 20\%$ erhalten und keine weiteren individuellen Risikofaktoren aufweisen (Risikoklasse 3), sollte keine prophylaktische G-CSF-Gabe erfolgen.	
Level of Evidence 1	[126] , [16] , [135] , [168] , [169] , [170]	
	Starker Konsens	

4.9	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Patient*innen mit soliden Tumoren, die eine Tumorthherapie mit einem Risiko für eine febrile Neutropenie < 10 % (Risikoklasse 4) erhalten, sollte keine prophylaktische G-CSF-Gabe erfolgen.	
Level of Evidence 1	[16] , [135] , [126] , [127] , [169] , [168]	
	Konsens	

In der ersten Veröffentlichung dieser S3-Leitlinie von 2016 wurde noch eine weitere Kategorie für ein FN-Risiko > 40 % aufgeführt. In internationalen Leitlinien ist es jedoch Konsens, das FN-Risiko von ≥ 20 % als hoch einzustufen [\[16\]](#), [\[135\]](#), [\[127\]](#). Zudem ändert sich das therapeutische Vorgehen nicht, sodass auf diese Kategorie auch aus Praktikabilitätsgründen verzichtet wurde.

FN-Risiko ≥ 20 %:

Bei einem FN-Risiko > 40 % kann durch die primäre G-CSF-Prophylaxe die FN-Inzidenz halbiert werden [\[171\]](#), [\[172\]](#), [\[170\]](#), [\[173\]](#). In diesem Setting sind sieben Studien aufgeführt [\[174\]](#), [\[171\]](#), [\[172\]](#), [\[175\]](#), [\[176\]](#), [\[177\]](#), [\[178\]](#), [\[179\]](#), [\[180\]](#), [\[181\]](#). In fünf dieser Studien konnte eine signifikante Reduktion der FN-Raten durch die G-CSF-Gabe erreicht werden [\[174\]](#), [\[171\]](#), [\[172\]](#), [\[175\]](#), [\[176\]](#). Dies bezog sich auf folgende Regime/ Tumoren: MAID (Mesna, Adriamycin, Ifosfamid, Dacarbazin)/Sarkom [\[174\]](#), CDE (Cyclophosphamid, Doxorubicin und Etoposide)/ SCLC [\[171\]](#), CDE/SCLC [\[172\]](#), CODE (Cisplatin, Vincristin, Doxorubicin, Etoposid)/ SCLC [\[175\]](#) und ACE (Adriamycin, Cyclophosphamid, Etoposid)/ SCLC [\[176\]](#). In den zwei verbleibenden Studien konnte durch die prophylaktische G-CSF-Gabe keine signifikante Reduktion der FN erzielt werden [\[181\]](#), [\[180\]](#). Dies bezog sich auf folgende Regime/ Tumoren: FEC (5-Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid)/ Mammakarzinom [\[181\]](#) und VICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid und Vincristin)/ SCLC [\[180\]](#).

Es wurden drei Studien bei Patient*innen mit SCLC, Mammakarzinom und Keimzelltumoren identifiziert, die mit einem FN-Risiko von 20 - 40 % durchgeführt wurden [\[138\]](#), [\[142\]](#), [\[182\]](#). Auch hier konnte bei Patient*innen mit SCLC im CDE-Regime trotz zusätzlicher antibiotischer Prophylaxe mit Ciprofloxacin und Roxithromycin in beiden Armen eine signifikante Reduktion der FN erzielt werden (32 % FN vs. 18 % FN im G-CSF-Arm) [\[138\]](#). In der 3-armigen Studie (n = 348) bei Patientinnen mit Mammakarzinom im FEC-Regime wurde XM02 vs. Filgrastim (Neupogen®) vs. Placebo getestet. Die FN-Inzidenz lag bei 12,1 % vs. 12,5 % vs. 36,1 % für den ersten Chemotherapiezyklus [\[182\]](#).

Ergänzt werden diese Daten außerhalb der systematischen Recherche durch die Ergebnisse einer Phase-III-Studie bei Patientinnen mit MammaCa (Efbemalenograstim alfa vs. Placebo). Die FN-Inzidenz lag bei 4,8% vs. 25,6% für den ersten Chemotherapiezyklus [\[183\]](#).

Bei Patienten mit Keimzelltumoren (PEB (Cisplatin, Etoposid und Bleomycin)/ EP (Etoposid und Cisplatin)-Regime oder BOP (Bleomycin, Vincristin und Cisplatin)/ VIP-B

(Etoposid, Ifosfamid, Cisplatin und Bleomycin)) konnte in der Studie von Fossa et al. (1998) [142] kein signifikanter Unterschied der FN-Raten für das PEB-Regime gefunden werden (13 % Kontrolle vs. 14 % G-CSF). Anzumerken ist hierbei allerdings, dass durch die G-CSF-Gabe die Dosisintensität des PEB-Regimes erhöht werden konnte, was sich allerdings nicht in einem verbesserten Gesamtüberleben oder „failure free survival“ niederschlug, obgleich die Studie dafür nicht gepowert war. In diesem Zusammenhang ist es notwendig, das generelle FN-Risiko des PEB-Regimes zu diskutieren. Laut Quellleitlinie [126] wird für das PEB-Regime ein moderates FN-Risiko (20 - 40 %) diskutiert, obgleich das FN-Risiko in der zitierten Studie im Kontrollarm bei nur 13 % lag [142]. In der EORTC-Leitlinie von 2011 [135] erfolgte die Zuordnung in die FN-Risiko-Klasse 10 - 20 %. Die Schwierigkeiten der Risikobewertung zeigen sich auch mit Blick auf die NCCN-Leitlinien [136], die das FN-Risiko wechselnd mit ≥ 20 % mit Bezug auf die Studien von Motzer et al. und Nichols et al. bewertet haben und aktuell ein FN-Risiko von 10 - 20 % angeben [184], [185], [186]. Bei heterogener Datenlage, aber in Einstimmigkeit zur Quellleitlinie und vor dem Hintergrund des hohen kurativen Potentials bei Patienten mit Keimzelltumoren ist an die prophylaktische Gabe von G-CSF zudenken.

FN-Risiko < 20 %:

Zwei Studien haben den Effekt von G-CSF bei Patientinnen mit EC (Epirubicin, Cyclophosphamid)/Mammakarzinom und CCP (Cisplatin, Cyclophosphamid und Carboplatin)/Ovarialkarzinom im niedrigen Risikobereich < 20 % untersucht [169], [168]. In der Studie bei Patientinnen mit Mammakarzinom (n = 506) konnte durch die G-CSF-Gabe eine signifikante Reduktion der FN erzielt werden (FN 1,2 % G-CSF vs. FN 6,4 % Kontrolle; p = 0,004) [169]. Im Gegensatz dazu konnte durch die prophylaktische G-CSF-Gabe bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom (n = 80) keine signifikante Reduktion der FN erreicht werden (FN 2,7 % G-CSF vs. FN 4,9 % Kontrolle) [168].

FN-Risiko < 10 %:

Die Anwendung von G-CSF im Niedrigrisikobereich wurde nicht strukturiert untersucht. In den meisten internationalen Leitlinien wird bei der Klassifizierung nur zwischen einem FN-Risiko > und < 20 % unterschieden. Es wird davon ausgegangen, dass in den meisten Fällen bei einem FN-Risiko < 10 % die G-CSF-Prophylaxe eine Übertherapie darstellt. Eine G-CSF-Prophylaxe ohne Indikation ist nicht sinnvoll, da nur unnötige Kosten und mögliche Nebenwirkungen entstehen.

Als Ausnahmen gelten Patienten mit Prostatakarzinom und individuellen Risikofaktoren, die mit Cabazitaxel behandelt werden. Hier weist die Fachinformation auf die Prophylaxe mit G-CSF hin.

4.6.2 Lymphome

Die folgenden Empfehlungen beziehen sich auf Patient*innen, die an einem Non-Hodgkin-Lymphom oder einem Hodgkin-Lymphom leiden.

4.10	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Bei Patient*innen mit malignen Lymphomen, die eine Tumorthherapie mit einem Risiko für eine febrile Neutropenie $\geq 20\%$ (Risikoklasse 1) erhalten, soll die prophylaktische G-CSF-Gabe erfolgen.	
Level of Evidence 1	[187] , [173] , [188] , [170] , [166] , [189]	
	Starker Konsens	

4.11	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Bei Patient*innen mit malignen Lymphomen, die eine Tumorthherapie mit einem Risiko für eine febrile Neutropenie $< 20\%$ und $\geq 10\%$ (Risikoklasse 2) erhalten, soll die Entscheidung über die prophylaktische G-CSF-Gabe von den patient*innenindividuellen Risikofaktoren abhängig gemacht werden.	
Level of Evidence 1	[173] , [187] , [188] , [134] , [166]	
	Starker Konsens	

4.12	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Patient*innen mit malignen Lymphomen, die eine Tumorthherapie mit einem Risiko für eine febrile Neutropenie $< 20\%$ und $\geq 10\%$ erhalten und keine weiteren individuellen Risikofaktoren aufweisen (Risikoklasse 3), sollte keine prophylaktische G-CSF-Gabe erfolgen.	
	Starker Konsens	

4.13	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Patient*innen mit malignen Lymphomen, die eine Tumorthherapie mit einem Risiko für eine febrile Neutropenie $< 10\%$ (Risikoklasse 4) erhalten, sollte keine prophylaktische Gabe von G-CSF erfolgen.	
	Starker Konsens	

Non-Hodgkin-Lymphome, FN-Risiko ≥ 20 %:

Es wurden sieben Studien zu einem FN-Risiko ≥ 20 % identifiziert und ausgewertet [173], [187], [188], [190], [191], [192], [193]. Bei zwei dieser Studien konnte durch die prophylaktische G-CSF-Gabe eine signifikante Reduktion der FN-Raten erzielt werden (33 % vs. 50 %; $p < 0,001$ bei CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)/ CNOP (Cyclophosphamid, Mitoxantron, Vincristin, Prednison)) [187] (23 % vs. 44 %; $p < 0,04$ bei VAPSE-B) [173]. In zwei Studien ($n = 149$ und $n = 162$) bei älteren Patient*innen (> 60 Jahre), in denen allerdings nur die dokumentierten Infektionen als Outcome berichtet wurden, war ein signifikant reduziertes Risiko zugunsten der prophylaktischen G-CSF-Gabe zu verzeichnen [188], [190]. Zwei weitere Studien berichteten über einen Trend zugunsten der prophylaktischen G-CSF-Gabe [190], [191].

Eine weitere Studie, die nur die dokumentierten Infektionen als Outcome berichtete, ergab eine Reduktion von 24 % in 41 von 168 Zyklen auf 4 % in 7 von 172 Zyklen durch die prophylaktische G-CSF-Gabe [193]. Ein p-Wert wurde nicht angegeben.

Hodgkin-Lymphome, FN-Risiko ≥ 20 %:

Aufgrund des dosisdichten Therapiekonzeptes bei BEACOPP (Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison) wird G-CSF im klinischen Alltag obligat eingesetzt.

4.6.3 Akute Leukämien**4.6.3.1 Akute myeloische Leukämie**

4.14	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei erwachsenen Patient*innen mit akuter myeloischer Leukämie, die eine Induktions- oder Konsolidierungstherapie erhalten, kann eine prophylaktische G-CSF-Gabe erfolgen.	
Level of Evidence 1	[194], [195], [196], [197], [198], [199], [200], [201], [202], [203], [204]	
	Starker Konsens	

Da die malignen Zellen bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) über den G-CSF-Rezeptor (Colony Stimulating Factor 3 Rezeptor - CSF3R) stimuliert werden können, stand man der G-CSF-Therapie aufgrund von In-vitro-Daten zunächst skeptisch gegenüber. Andererseits sind Infektionen und sehr lange und ausgeprägte Neutropenien ein großes Problem der AML-Chemotherapie. G-CSF ist für Patient*innen mit AML zugelassen und zur Verkürzung der Zeit bis zur Erholung der Neutrophilen und der Dauer des Fiebers nach einer Induktions- oder Konsolidierungstherapie angezeigt.

Die Neutrophilen regenerieren sich unter G-CSF sowohl nach der Induktions- als auch nach der Konsolidierungstherapie signifikant schneller [205]. Es wurden keine

Auswirkungen auf die Infektionsraten in der Induktion festgestellt, während nach der Konsolidierung weniger Antibiotika eingesetzt wurden [197], [198], [203], [194], [199]. In einigen Studien war das Überleben der Patient*innen nach einer Konsolidierungstherapie mit G-CSF länger [205], negative Effekte wurden in keiner Studie konstatiert. In anderen Studien war die Krankenhausverweildauer mit G-CSF signifikant kürzer.

Die prophylaktische G-CSF-Gabe könnte in der AML-Therapie vorteilhaft sein [195], [204], [201]. Ein häufiges Gegenargument ist die fehlende Verringerung der FN und der Infektionen sowie der in nur wenigen Studien nachgewiesene positive Effekt auf das Überleben. Hauptargumente für die G-CSF-Prophylaxe sind die Verkürzung der Neutropenie-Dauer und der Hospitalisierungszeit sowie der geringere Antibiotikaverbrauch [202].

Durch die Stimulation leukämischer Zellen mit G-CSF sollen diese für eine zytotoxische Chemotherapie sensibilisiert und damit ein besseres Therapieergebnis erzielt werden. Eine typische Anwendung ist das häufig verwendete FLAG-IDA (Fludarabin, Cytarabin (Ara-C), Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) und Idarubicin)-Protokoll [195], [196].

Neuere Analysen der Studien ergaben ebenfalls positive Effekte der G-CSF-Prophylaxe bei AML. Die Metaanalyse von Feng et al. untersuchte elf Studien mit 2.466 Patient*innen in der G-CSF-Gruppe und 2.610 Patient*innen in der Vergleichsgruppe. In der Untergruppe der unbehandelten AML hatten Patient*innen, die mit G-CSF behandelt wurden, ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben im Vergleich zu denen, die kein G-CSF erhielten (gepoolte HR = 0,91; 95 % KI: 0,85 - 0,98; p = 0,014) [200].

4.6.3.2 Akute lymphatische Leukämie (ALL)

4.15	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Bei erwachsenen Patient*innen mit akuter lymphatischer Leukämie, die eine Induktions- oder Reinduktionstherapie (GMALL-Studie) erhalten, soll parallel zu der Chemotherapie eine prophylaktische G-CSF-Gabe erfolgen.	
Level of Evidence 3	[206], [207], [208], [209], [210], [211]	
	Starker Konsens	

Die Empfehlung bezieht sich auf Patient*innen mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL), die im Rahmen der GMALL Studienprotokolle behandelt werden.

Die Verwendung von G-CSF während der Induktionschemotherapie bei ALL wird durch mehrere Studien unterstützt. In der randomisierten Phase-III-Studie der GMALL erhielten 76 Proband*innen entweder G-CSF oder keinen Wachstumsfaktor zusammen mit der Induktionschemotherapie (d. h. Cyclophosphamid, Cytosinarabinosid (Ara-C), 6-Mercaptopurin, intrathekales Methotrexat und kraniale Bestrahlung). Die mediane Dauer der Neutropenie betrug bei den Patient*innen, die G-CSF erhielten, acht Tage

gegenüber 12 Tagen bei den Patient*innen, die keinen Wachstumsfaktor erhielten. Die Prävalenz nichtviraler Infektionen war in der Interventionsgruppe um 50 % verringert. Bezüglich des krankheitsfreien Überlebens wurde kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt [208].

In einer randomisierten Phase-III-Studie erhielten Patient*innen ab Tag 2 der Induktionschemotherapie - mit Daunorubicin, Vincristin, L -Asparaginase und Prednison - zusätzlich G-CSF. In der Interventionsgruppe war der Anteil an Tagen mit einer Neutropenie von weniger als 1.000/µl deutlich geringer (29 % bei G-CSF versus 84 % bei den Kontrollen), die Prävalenz der FN erniedrigt (12 % versus 42 %), ebenso die Prävalenz der dokumentierten Infektionen (40 % versus 77 %). Hinsichtlich des Ansprechens, der Dauer der Remission oder des Überlebens wurde kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt [206].

Auch internationale Studien belegen einen Vorteil der G-CSF-Prophylaxe [209], [210], [211]

Erhaltungstherapie: Da die Dosierung der Erhaltungstherapie an das Blutbild angepasst wird, erfolgt keine prophylaktische G-CSF-Gabe.

4.7 Sekundäre G-CSF-Prophylaxe

Eine sekundäre Prophylaxe mit G-CSF in nachfolgenden Zyklen wird in den Leitlinien der ASCO, EORTC und NCCN empfohlen, wenn ohne G-CSF-Prophylaxe Komplikationen einer Neutropenie wie z.B. eine FN oder damit assoziierte dokumentierte Infektionen aufgetreten sind. Auch nach einer protrahierten Neutropenie, die zu Zyklusverschiebungen oder Dosisreduktionen in nachfolgenden Zyklen führen würde, ist eine Indikation zur G-CSF-Prophylaxe gegeben. Dosismodifikationen können die geplante Dosisintensität der Chemotherapie reduzieren, deren Wirksamkeit vermindern und die Überlebenswahrscheinlichkeit bzw. Kurationswahrscheinlichkeit der Patient*innen signifikant verschlechtern [124], [125]. G-CSF bietet daher die Möglichkeit, die Dosisintensität einzuhalten und das primäre Ziel der Tumorthherapie zu erreichen [212], [157], [16]

4.8 Zusammenfassung der prophylaktischen G-CSF-Gabe

Tabelle 11: Zusammenfassung der prophylaktischen G-CSF-Gabe: S3-Leitlinie im Vergleich zu EORTC-Leitlinie

Risiko der febrilen Neutropenie S3-Leitlinie	Empfehlung S3-Leitlinie (jeweils unterschiedliche Empfehlungsgrade)	Empfehlung EORTC-Leitlinie [135]	Risiko der febrilen Neutropenie EORTC-Leitlinie [135]
≥ 20 %	G-CSF	G-CSF	hoch ≥ 20 %
10 - < 20 % mit individuellen RF	G-CSF	G-CSF	intermediär 10 - < 20 % mit individuellen RF
10 - < 20 % ohne individuelle RF	kein G-CSF	kein G-CSF	intermediär 10 - < 20 % ohne individuelle RF
< 10 %	kein G-CSF	kein G-CSF	niedrig < 10 %
RF: Risikofaktoren			

4.9 G-CSF Präparate und Dosierungen

Prinzipiell stehen kurzwirksame G-CSF in nicht-pegylierter Form (Filgrastim, Lenograstim) und langwirksame G-CSF in sowohl pegylierter (Pegfilgrastim, Lippegfilgrastim) und seit 03/2024 auch in nicht-pegylierter (Efbemalenograstim alfa) Form zur Verfügung [213], [183], [214], [215] (<https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1793.htm> [Zugriff: 26.09.2024], <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-003553-15/results> [Zugriff: 16.08.2024]). Damit besteht die in der früheren Leitlinienversion verwendete Dichotomie „nicht-pegyliert = kurzwirksam“ vs. „pegyliert = langwirksam“ nicht mehr. Unterschieden werden nun mehr nur noch kurzwirksame und langwirksame G-CSF. Ein Vergleich der Applikationsformen ist nicht Bestandteil dieser S3-Leitlinie.

Die Dosierungsempfehlungen zu kurzwirksamen G-CSF und langwirksamen G-CSF der Hersteller sind akzeptabel und etabliert. Details sind den jeweiligen aktuellen Fachinformationen zu entnehmen (www.fachinfo.de) oder auch den Dokumenten der European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu>). Es ist empfehlenswert, die Dosis entsprechend der passenden Ampullendosis auf- oder abzurunden, um den Kosten-Nutzen-Effekt zu optimieren.

GM-CSF ist in Deutschland zwar noch zugelassen, aber nicht mehr kommerziell verfügbar und wird aufgrund dessen in dieser S3-Leitlinie in den Empfehlungen nicht thematisiert.

4.10 G-CSF Applikationszeitraum

4.10.1 Applikationszeitraum: kurzwirksames G-CSF

4.16	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Die prophylaktische G-CSF-Gabe soll frühestens 24 Stunden und nicht später als drei Tage nach Abschluss der Chemotherapie erfolgen, sofern im Therapieprotokoll keine andere Angabe vorgegeben ist*. <i>*Ausnahme Patient*innen mit akuter lymphatischer Leukämie</i>	
Level of Evidence 1	[126] , [169] , [216] , [217] , [218] , [219]	
	Starker Konsens	

Solide Tumoren

In den meisten Studien zur Neutropenieprophylaxe beginnt die G-CSF-Therapie 24 bis 72 Stunden nach Ende der Chemotherapie. Bei einem späteren Therapiebeginn mit Filgrastim ist die Regeneration der Neutrophilen verzögert, sodass der gewünschte klinische Effekt geringer ist [\[216\]](#).

In vier RCTs wurde der Einfluss des Zeitpunktes der G-CSF-Gabe evaluiert [\[169\]](#), [\[217\]](#), [\[218\]](#), [\[219\]](#). Bei der Bewertung wurden zwei Studien, die ausschließlich in Japanisch veröffentlicht wurden, ausgeschlossen [\[218\]](#), [\[219\]](#). Eine Studie bei Patientinnen mit Mammakarzinom (n = 506) evaluierte fünf verschiedene G-CSF-Regime, wobei keine signifikanten Unterschiede gefunden wurden [\[169\]](#). In einer kleinen Studie mit 33 Patient*innen wurden drei verschiedene G-CSF Applikationszeitpunkte untersucht, die keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf infektiöse Komplikationen ergaben [\[217\]](#). In der DGHO-Quellleitlinie wurde hierzu die separate Empfehlung gegeben, dass der Applikationszeitpunkt möglicherweise klinisch nicht so entscheidend ist, aber aufgrund des Fehlens weiterer Studien generell nicht empfohlen werden kann [\[126\]](#).

NHL/ Hodgkin-Lymphom

Zurzeit existieren keine suffizient gepowerten Studien, die eine definitive Aussage zum optimalen Startzeitpunkt der G-CSF-Gabe erlauben.

Akute lymphatische Leukämie

Der Startzeitpunkt der G-CSF-Gabe bei Patient*innen mit ALL in der Induktions- bzw. Konsolidierungstherapie wurde in zwei kleineren randomisierten Studien evaluiert [\[220\]](#), [\[211\]](#). Durch die Gabe von G-CSF an Tag 4 vs. Tag 15 in der Induktionstherapie konnte eine signifikant reduzierte Inzidenz von dokumentierten Infektionen erzielt werden (35 % vs. 71 %, n = 80, p = 0,007) [\[211\]](#). In der zweiten randomisierten Studie (n = 55) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Tag 12 vs. Tag 17 in der Induktionstherapie nachgewiesen werden [\[220\]](#). Der verzögerte Start der

prophylaktischen G-CSF-Gabe bis max. Tag 12 könnte gleich effektiv sein, kann aber aufgrund der fehlenden Daten aktuell nicht generell empfohlen werden [221]. Zurzeit existieren keine suffizient gepowerten Studien, die eine definitive Aussage zum optimalen Startzeitpunkt der prophylaktischen G-CSF-Gabe erlauben. Die G-CSF-Gabe wird aber in der Regel in den Studienprotokollen (z.B. GMALL) genau vorgegeben.

4.10.2 Applikationszeitraum: langwirksames G-CSF

4.17	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Bei Patient*innen, die langwirksames G-CSF erhalten, soll die einmalige Gabe frühestens 24 Stunden nach Abschluss der Chemotherapie erfolgen, sofern im Therapieprotokoll nicht anders angegeben*. <i>*Protokolle bislang nur bei Abstand von mindestens 14 Tagen untersucht</i>	
Level of Evidence 1	[222], [126], [223]	
	Starker Konsens	

Zu dieser Fragestellung liegt u.a. eine Studie bei Patientinnen mit Mammakarzinom vor (ETC (Epirubicin, Paclitaxel und Cyclophosphamid)-Regime, n = 351), bei der überprüft wurde, ob die Pegfilgrastim-Gabe an Tag 4 nach der Chemotherapie der Pegfilgrastim-Gabe an Tag 2 nach der Chemotherapie überlegen ist [222]. Die FN-Rate lag bei 4,7 % für Pegfilgrastim an Tag 2 versus 8,0 % an Tag 4 (p = 0,271). Damit konnte keine Überlegenheit der Pegfilgrastim-Gabe an Tag 4 nachgewiesen werden, vielmehr lag ein Trend zugunsten der Pegfilgrastim-Gabe an Tag 2 vor.

Langwirksames G-CSF wird frühestens 24 Stunden, aber nicht später als drei Tage nach Ende der Zytostatika Gabe verabreicht. Es ist naheliegend, langwirksames G-CSF am letzten Tag der Chemotherapie zu geben, um den Aufwand für die Patientin bzw. den Patienten und das Team zu vermindern. Allerdings ist dann die Rate Neutropenie und der febrilen Neutropenie höher und die möglichen Interaktionen mit der Tumorthherapie nicht ausreichend gut kalkulierbar [224].

Zusätzlich zu Pegfilgrastim, Lipegfilgrastim ist seit 2024 Efbemalenograstim alfa zugelassen. Die bisherige Studienlage bezieht sich auf Pegfilgrastim und Lipegfilgrastim.

4.11 G-CSF Applikationsdauer zur Prophylaxe der febrilen Neutropenie

Langwirksames G-CSF

Die langwirksamen G-CSF Präparate werden nicht renal ausgeschieden, sondern durch Granulozyten degradiert. Langwirksames G-CSF wird in einer **einmaligen** Dosierung subkutan pro Zyklus appliziert, siehe Kapitel 4.10.2.

Kurzwirksames G-CSF

Die tägliche Therapie mit Filgrastim erfolgt so lange, bis die absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten nach dem tiefsten Absinken der Werte im Nadir wieder den normalen Bereich erreicht hat. Nach konventioneller Chemotherapie solider Tumore, Lymphome und lymphatischer Leukämien kann mit einer Behandlungsdauer von bis zu 14 Tagen bis zum Erreichen dieses Kriteriums gerechnet werden. Nach Induktions- und Konsolidierungstherapie einer AML kann die Behandlungsdauer mit bis zu 38 Tagen erheblich länger sein, abhängig von Art, Dosierung und Behandlungsplan der verwendeten zytotoxischen Chemotherapie (siehe Zulassungstexte der European Medicines Agency, <https://www.ema.europa.eu/en>). Die NCCN-Guidelines empfehlen eine Therapie bis zur Normalisierung der Neutrophilen nach Erreichen des Nadirs auf normale oder nahezu normale Werte nach Laborstandards (NCCN V 1.23, 2022).

Die Analyse von Krankenversicherungsdaten US-amerikanischer Patient*innen mit unterschiedlich langer G-CSF Dosierung und Komplikationen unter der Therapie ergab, dass Patient*innen, die 1 - 3 Tage G-CSF erhielten vs. 4 - 6 Tage vs. ≥ 7 Tage eine höhere Mortalität hatten (1 - 3 Tage G-CSF: 8,4 % [n/N = 10/119] vs. 4 - 6 Tage G-CSF 4,0 % [3/75] vs. ≥ 7 Tage G-CSF: 0 % [0/34]) [225]. In einer anderen Studie war die Hospitalisierungsrate von > 65 Jahre alten Patientinnen mit Brustkrebs und Chemotherapie geringer, wenn G-CSF mindestens fünf Tage oder länger verabreicht wurde [226].

Patient*innen, die G-CSF ≥ 7 Tage lang injiziert bekamen, hatten eine geringere Inzidenz der FN als Patient*innen, die < 7 Tage G-CSF erhielten [227].

In einer randomisierten Nicht-Unterlegenheitsstudie wurde bei Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium unter adjuvanter Chemotherapie (u. a. Docetaxel + Cyclophosphamid, Doxorubicin + Cyclophosphamid u. a.) untersucht, inwiefern sich die Behandlung mit Filgrastim über fünf Tage versus 7 - 10 Tage auf die Inzidenz der FN und der behandlungsassoziierten Krankenhauseinweisung auswirkt. Das Risiko für eine FN oder eine behandlungsassoziierte Krankenhauseinweisung betrug 2,1 % pro Zyklus in der 5-Tages-Gruppe und 3,6 % in der 7-10-Tages-Gruppe mit einer Risikodifferenz von -1,52 % (95 % KI: -3,22 % - 0,19 %), die die Nicht-Unterlegenheit der Prophylaxe für fünf Tage zumindest in diesem Therapiesetting zeigt [228].

Auch der Start der G-CSF-Prophylaxe ist von Bedeutung: die Verabreichung von G-CSF am Tag 5 nach Ende der Chemotherapie zeigte eine suboptimale hämatologische Erholung, verglichen mit der Verabreichung von G-CSF an Tag 1 oder 3 nach Ende der Therapie. Auch für Filgrastim zeigte sich ein ähnliches Muster der hämatologischen Erholung an Tag 1 oder Tag 3 nach Ende der Chemotherapie [216].

Bei den täglich zu gebenden G-CSF-Präparaten wird in der praktischen Anwendung häufig nicht beachtet, dass die Gabe so lange erfolgen muss, bis die Neutrophilen wieder den Normwert erreicht haben, wie das in den meisten Zulassungsstudien erfolgte. Im klinischen Alltag wird diese tägliche Therapie meist wesentlich kürzer durchgeführt, sodass die klinische Wirksamkeit nicht sicher gewährleistet ist [229], [230].

4.12 G-CSF Einsatz zur dosisdichten oder dosisintensiven Tumorthherapie

4.18	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	In Therapiesituationen, in denen dosisdichte (erhöhte Frequenz) oder dosisintensivierte (erhöhte Dosis) Tumorthapien einen Überlebensvorteil zeigen, soll die prophylaktische Gabe von G-CSF entsprechend des etablierten Therapieprotokolls erfolgen*. <i>*Protokolle bislang nur bei Abstand von mindestens 14 Tagen untersucht</i>	
	Starker Konsens	

Diese Empfehlung bezieht sich insbesondere auf Therapiesituationen, in denen die Patientin oder der Patient eine adjuvante oder potenziell kurative Behandlung erhält oder in denen die Überlebensverlängerung Behandlungsprämisse ist. Diese Empfehlung wurde in Analogie zu den EORTC-Leitlinien von 2011 [\[135\]](#) formuliert. Zusätzlich konnte eine Metaanalyse von 2013 von Lyman et al. eine signifikante Mortalitätsreduktion bei Patient*innen zeigen, die einen primären G-CSF-Support zur Chemotherapie erhielten [\[154\]](#). In einer weiteren Metaanalyse wurden 26 Studien mit 37.298 Patientinnen mit „early breast cancer“ mit dosisintensiver Chemotherapie analysiert. Zusammenfassend: Patientinnen mit dosisintensiver Behandlung hatten ein niedrigeres Risiko innerhalb von zehn Jahren nach der Behandlung ein Rezidiv zu erleiden (28,0 % vs. 31,4 %; RR: 0,86; 95 % KI: 0,82 – 0,89) und zudem auch eine geringere 10-Jahres-Gesamtmortalität (22,1 % vs. 24,8 %; RR: 0,87; 95 % KI: 0,83 – 0,91). Patientinnen mit dosisdichter Chemotherapie erhielten häufiger eine Primärprophylaxe mit G-CSF, was dazu führte, dass Neutropenien der Schweregrade 3 – 4 und neutropene Sepsen in der Kontrollgruppe häufiger waren [\[158\]](#).

4.13 G-CSF zur Therapie bei febriler Neutropenie oder dokumentierten Infektionen

4.19	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei Therapie-assoziiierter febriler Neutropenie bzw. dokumentierten Infektionen in der Neutropenie kann die Gabe von G-CSF erwogen werden, wenn Risikofaktoren für einen komplizierten Verlauf bestehen.	
Level of Evidence 1	[129] , [127] , [231]	
	Starker Konsens	

In Analogie zu den Leitlinien der ASCO von 2015 und der Cochrane-Analyse von 2014 [\[127\]](#), [\[129\]](#) wird der routinemäßige G-CSF-Einsatz bei Patient*innen mit Fieber und Neutropenie unter antiinfektöser Therapie nicht befürwortet. In der Cochrane

Analyse konnte gezeigt werden, dass die Gabe von G-CSF zu einer bestehenden Therapie mit Antibiotika die Gesamtmortalität nicht signifikant reduzieren konnte (HR: 0,74; 95 % KI: 0,47 - 1,16).

Risikofaktoren

Ausnahmen bilden jedoch beispielsweise Patient*innen mit prognostisch schlechtem klinischem Verlauf oder mit erhöhtem Risiko für infektionsassoziierte Komplikationen. Hochrisikofaktoren sind hierbei z. B. verlängerte (> 10 d) oder verstärkte Neutropenie ($< 0,1 \times 10^3/\mu\text{l}$), eine nicht kontrollierte Primärerkrankung, ein Alter > 65 Jahre, Pneumonie, Hypotension, Sepsis und Pilzinfektionen, multiple Komorbiditäten, Leukämie, Lymphome und Lungenkarzinome sowie Hospitalisation zum Zeitpunkt der Fieberentwicklung [130], [232], [123], [233], [234], [235]. In einigen dieser Studien konnte durch den Einsatz von G-CSF die Dauer der Neutropenie, Hospitalisation und Antibiose verkürzt werden [232], [233], [235]. Das Gesamtüberleben blieb allerdings in den meisten Studien durch die alleinige G-CSF-Gabe unbeeinflusst.

Eine Metaanalyse untersuchte 13 Studien mit 1.518 Patient*innen, die zusätzlich zur Antibiose G-CSF erhielten, wenn sie zuvor kein G-CSF erhalten hatten [232]. Dies hatte zwar keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben, aber bezüglich der Infektionsmortalität konnte eine grenzwertig signifikant geringere Rate bei Patient*innen der Interventionsgruppe festgestellt werden ($p = 0,05$). Außerdem wurde eine kürzere Hospitalisierung (HR: 0,63; 95 % KI: 0,49 - 0,82; $p = 0,0006$) und eine raschere Neutrophilenregeneration (HR: 0,32; 95 % KI: 0,23 - 0,46; $p = 0,00001$) festgestellt. Eine einzelne Studie bei Patient*innen mit Chemotherapie-induzierter FN und mindestens einem Hochrisikofaktor untersuchte den Effekt von G-CSF vs. Placebo. Mit G-CSF konnte eine signifikante Reduktion der Dauer der Grad 4 Neutropenie (median 2 vs. 3 Tage, $p = 0,0004$), der Antibiotikatherapie (5 vs. 6 Tage, $p = 0,013$) und der Hospitalisierung (5 vs. 7 Tage, $p = 0,015$) erreicht werden. Außerdem waren die Kosten des Krankenhausaufenthaltes um 17 % ($p = 0,01$) und die Aufnahmekosten um 11 % ($p = 0,07$) niedriger bei Patient*innen, die G-CSF erhielten [235].

Wenn Patient*innen eine tägliche G-CSF-Prophylaxe erhalten, dann ist die Fortführung der G-CSF-Gabe bei Auftreten von FN sinnvoll. Wenn bereits eine Prophylaxe mit langwirksamem G-CSF erfolgte, dann ist die Behandlung mit zusätzlichem G-CSF ohne weiteren Nutzen. Wurde vorher noch nicht mit G-CSF therapiert, dann ist das Mittel der Wahl Filgrastim, da es für langwirksames G-CSF keine Daten gibt.

4.14 Spezielle Situationen der medikamentösen Therapie

4.14.1 Kontinuierliche antineoplastische Therapie (Beispiele)

Bislang gibt es keine prospektiven Studien und keine Leitlinienempfehlung zur Frage der G-CSF-Prophylaxe bei kontinuierlicher antineoplastischer Therapie. Für Therapieprotokolle mit oralen Wirkstoffen über mehrere Tage sowie für Tyrosinkinase-Inhibitoren und andere neuere Wirkstoffe existieren nur wenige Studien [236], [237].

Beim Multiplen Myelom und der oralen Lenalidomid-Behandlung wurde beispielsweise intermittierend G-CSF 300 µg subkutan 2 - 3 Mal wöchentlich in den Wochen 3 - 4 eines 28-tägigen Zyklus verabreicht [236]. Dies ermöglichte eine bessere Einhaltung der Lenalidomid-Dosis in dieser retrospektiven Studie, was zu einem besseren Ansprechen und Ergebnis führte.

Die Venetoclax-Therapie bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) führt zu einer Neutropenie. Um die Zieldosis aufrechtzuerhalten, ist es ratsam, Neutrophilenwerte unter 1.000/µl zu vermeiden. Wenn Venetoclax mit Obinutuzumab kombiniert wurde, erhielten 43,5 % der CLL-Patient*innen eine Wachstumsfaktorunterstützung [238]. In der Praxis hat sich die intermittierende Verabreichung von pegyliertem Filgrastim während der Venetoclax-Behandlung bewährt; auch die intermittierende Verabreichung von Filgrastim kann sinnvoll sein, allerdings müssen dann häufige Blutbildkontrollen durchgeführt werden [237]. Die Fachinformation empfiehlt ggf. G-CSF zusammen mit Venetoclax zu geben, wenn Neutropenie vom Grad 3 mit Infektion oder Fieber oder hämatologische Toxizitäten vom Grad 4 (mit Ausnahme von Lymphopenie) auftreten. Das entspricht auch den Empfehlungen der European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) [239].

Bei komplexen Therapieprotokollen des Multiplen Myeloms - z.B. bei Therapieregimen mit hohem FN-Risiko, wie den Dreifach-Lenalidomid-haltigen Therapien, oder bei Behandlungen mit niedrigem und mittlerem Risiko und anderen Risikofaktoren – hat eine Expert*innengruppe Empfehlungen zur G-CSF-Prophylaxe erarbeitet, auf die hier verwiesen wird [240]. Eine reaktive G-CSF-Behandlung ist angezeigt, wenn bei Patient*innen, die sich einer Chemotherapie mit geringem Risiko unterziehen, eine Neutropenie des Grades 3/4 auftritt. Wenn die ANC wieder auf > 1.000 Zellen/µl ansteigen, ist die Fortführung der Therapie ohne Dosisanpassung möglich. Im Falle einer anhaltenden schweren Neutropenie ist die Behandlung zu unterbrechen, bis die ANC wieder > 1.000 Zellen/µl erreichen. Eine Dosisreduktion ist in diesem Fall indiziert.

4.14.2 CDK4/6-Inhibitoren

CDK4/6-Inhibitoren führen zu einer Neutropenie, die nicht durch apoptotischen Zelltod wie bei der Chemotherapie verursacht wird, sondern durch einen Stillstand des Zellzyklus, wodurch die Proliferation hämatopoetischer Stammzellen abnimmt und nach einer CDK4/6-Dosisreduktion oder -unterbrechung wieder aufgenommen wird [241]. Die Inzidenz der FN ist sehr gering (Tabelle 12) [242]. Dementsprechend ist eine G-CSF-Prophylaxe nicht erforderlich. Im Falle einer Neutropenie unter 1.000/µl ist es ratsam, die Therapie zu unterbrechen. Abhängig von der Substanz und dem Ausmaß der Myelotoxizität gibt es Empfehlungen zur Fortführung bzw. Dosisadjustierung und ggf. Therapiepausierung der CDK4/6-Inhibitoren aus den Zulassungen der Substanzen [243], [244].

Tabelle 12: Inzidenz der Neutropenie unter Therapie mit verschiedenen CDK4/6-Inhibitoren

Nebenwirkung	Palbociclib		Ribociclib		Abemaciclib	
	jeder Grad	Grad 3 - 4	jeder Grad	Grad 3 - 4	jeder Grad	Grad 3 - 4
Neutropenie (%)	81	65	74	58	41 - 46	22 - 27
febrile Neutropenie (%)	2	1	1	n. e.	< 1	

n. e. – nicht erreicht

Darstellung nach Ettl et al. 2019 [\[242\]](#)

4.15 Stellenwert von G-CSF in der Radioonkologie

4.20	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Außerhalb etablierter Therapieprotokolle sollte eine prophylaktische G-CSF-Gabe im Rahmen einer Radiochemotherapie nicht erfolgen.	
Level of Evidence 2	[245] , [246] , [247] , [248]	
	Starker Konsens	

Multimodale Therapiekonzepte mit konkomitanter/ kombinierter Radiochemotherapie stellen einen Standard in der Behandlung bei Krebserkrankungen dar. Die Verbesserung des Gesamtüberlebens durch konkomitante Radiochemotherapie des lokal fortgeschrittenen, nicht- kleinzelligen Lungenkarzinoms beispielsweise ist klar belegt, geht jedoch mit einer hämatologischen Toxizität ≥ 4 RTOG (Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) bei ca. 50 % der Patient*innen einher [\[249\]](#), [\[250\]](#). Die prophylaktische Applikation von GM-CSF oder G-CSF zur Vermeidung schwerer Neutropenie wurde mit einer erhöhten Toxizität in Verbindung gebracht. Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten Phase-III-Studie bei Patient*innen mit kleinzelligem Lungenkarzinom in frühem Stadium belegen, dass in der Gruppe der Patient*innen mit prophylaktischer GM-CSF-Applikation im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikant höherer Anteil an Grad 3/4 Thrombopenie und pulmonaler Toxizität unter konkomitanter Radiochemotherapie auftrat [\[251\]](#). Aus diesem Grund wird vor allem bei Strahlentherapie unter Beteiligung des Mediastinums die Therapie mit G-CSF in der aktuellen ASCO-Leitlinie nicht empfohlen [\[127\]](#). In einem vergleichbaren Kollektiv von Patient*innen mit kleinzelligem Lungenkarzinom in frühem Stadium konnte unter konkomitanter Radiochemotherapie mit prophylaktischer G-CSF-Applikation keine vermehrte pulmonale Toxizität beschrieben

werden, jedoch eine erhöhte Rate an Thrombozytopenie im Vergleich zur Kontrollgruppe [252]. In dieser Studie wurde mit dreidimensionaler Bestrahlungstechnik therapiert, welche im Vergleich zu der in den früheren Studien angewandten konventionellen, zweidimensionalen Radiatio mit höherer Präzision und weniger Toxizität erfolgen kann.

Wenige Studien liegen vor, die den Nutzen und die Sicherheit von G-CSF unter Radiochemotherapie untersuchten.

Ergebnisse zu spezifischen Entitäten: kleinzelliges Lungenkarzinom

In der randomisierten Phase-III-CONVERT-Studie wurden 180 von 487 Patient*innen (37 %) mit G-CSF behandelt, davon 60 (33 %) im Rahmen der Primärprophylaxe und 120 (67 %) sekundär prophylaktisch bei Myelotoxizität. Die Inzidenz der febrilen Neutropenie lag bei 22 %. Diese konnte im Vergleich in der Gruppe mit prophylaktischer G-CSF-Applikation signifikant reduziert werden (22 % vs. 10 %; OR 0,4; 95 % KI: 0,2 - 0,7; $p = 0,002$). In der Gruppe mit prophylaktischer G-CSF-Applikation lag die Rate an Bluttransfusionen höher (51 % vs. 31 %; OR 2,4; 95 % KI: 1,6 - 3,5; $p < 0,001$), ebenfalls lag die Inzidenz der schweren Thrombopenien höher (28 % vs. 15 %; OR 2,2; 95 % KI: 1,4 - 3,5; $p = 0,001$). Diese war in der Gruppe der sekundär prophylaktisch therapierten im Vergleich zu der Gruppe der primär prophylaktisch behandelten Gruppe signifikant höher (34 % vs. 15 %; OR 2,9; 95 % KI: 1,3 - 7,4; $p = 0,009$). Keinerlei Unterschied konnten in Bezug auf Radiotherapie vermittelte Toxizität, behandlungsassoziierte Mortalität und Überlebensdaten gezeigt werden. Innerhalb der mit G-CSF prophylaktisch behandelten Gruppe konnten im Vergleich mehr Patient*innen die optimale Dosisintensität von Cisplatin (≥ 85 %) erreichen (75 % vs. 67 %; OR 1,5; 95 % KI: 0,9 - 2,3; $p = 0,056$). Die Autor*innen schließen daraus, dass die Gaben von prophylaktischem G-CSF sicher ist und, dass Patient*innen mit einem höheren Risiko für Myelotoxizität von G-CSF profitieren und höherer Dosisintensität der Radiochemotherapie zugeführt werden können [246].

In einer monozentrischen, retrospektiven Analyse wurden Patient*innen analysiert, denen beim Auftreten von Grad 3/4 Neutropenie unter konkomitanter Radiochemotherapie G-CSF appliziert wurde. Eine prophylaktische G-CSF-Gabe wurde nicht berücksichtigt. Der Einfluss von G-CSF auf das Überleben wurde untersucht. Von 231 Patient*innen bekamen 56 hoch dosiertes G-CSF (≥ 500 µg) und 175 geringer dosiertes G-CSF (< 500 µg). Hoch dosiertes G-CSF war im Vergleich mit verbessertem overall survival (HR 1,8; 95 % KI: 1,26 - 2,57; $p = 0,001$) und längerem progressionsfreiem Überleben (HR 1,55; 95 % KI: 1,123 - 2,13; $p = 0,007$) assoziiert [245].

Eine weitere retrospektive Analyse untersuchte den Effekt von G-CSF im Hinblick auf hämatologische Toxizität, Änderung der Neutrophilen, febrile Neutropenie, progressionsfreies Überleben und an einem Kollektiv von 80 Patient*innen mit prophylaktischer G-CSF-Applikation im Vergleich zu einer gematchten Kontrollgruppe von 80 Patient*innen. Die Inzidenz von Grad III - IV Leukopenie sowie der Neutropenie fiel in der mit G-CSF prophylaktisch behandelten Gruppe signifikant geringer aus (18,8 % vs. 61,3 %) / (23,8 % vs. 67,5 %) ($p < 0,05$). Ebenfalls zeigte sich in der Gruppe eine signifikant geringere Rate febriler Neutropenie ($p < 0,05$). Eine vermehrte akute pulmonale Toxizität oder Ösophagitis wurde nicht beschrieben. Ebenfalls ließ sich

kein Hinweis für einen Effekt auf das progressionsfreie Überleben und das overall survival ableiten [247].

Ergebnisse zu spezifischen Entitäten: Zervixkarzinom

60 Patientinnen mit nicht vorbehandeltem Stadium IIb - IIIb Zervixkarzinom wurden konkomitant radiochemotherapiert, es erfolgte eine 2 : 1 Randomisierung in Bezug auf die prophylaktische G-CSF-Gabe : Kontrollgruppe. Der primäre Endpunkt war das Auftreten einer Grad 3 - 4 Neutropenie; als sekundäre Endpunkte wurden die Dauer der Grad 3 - 4 Neutropenie, das Auftreten der Grad 4 Neutropenie, die Inzidenz der FN, eine Verzögerung der Chemotherapie, eine prolongierte Zeit der Chemotherapie, die Zeit bis zur Beendigung der Radiatio und die Sicherheit definiert.

In der Gruppe der mit G-CSF prophylaktisch behandelten Patientinnen lag die Inzidenz von Grad 3 - 4 Neutropenie signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (10 % vs. 77,8 %, $p < 0,001$), wenngleich sich die Dauer der Neutropenie statistisch nicht unterschied (3,8 Tage vs. 5,1 Tage, $p = 0,871$). Im Vergleich zur Kontrollgruppe traten in der mit G-CSF therapierten Gruppe signifikant weniger Grad 4 Neutropenien auf, die Inzidenz der FN war geringer und es gab weniger Verzögerung in der Therapiedurchführung ($p < 0,05$). Die Dauer der Gesamtbehandlung unterschied sich in beiden Gruppen nicht. Nebenwirkungen traten in beiden Gruppen auf, jedoch fielen diese in der mit G-CSF behandelten Gruppe geringer aus (55,0 % vs. 94,4 %, $p = 0,003$) [248].

5 Tumorthherapie-induzierte Nausea und Emesis

Autor*innen: **Prof. Dr. Petra Feyer, Dr. Annette Freidank**, Dr. Wilfried Grothe, Prof. Dr. Karin Jordan, Dr. Petra Klose, Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher, Prof. Dr. Hanno Riess, Prof. Dr. Roman Rolke, Kerstin Paradies, PD Dr. Konrad Bochennek, PD Dr. Gudrun Kreye

Nausea und Emesis (Übelkeit und Erbrechen) gehören zu den am stärksten belastenden Nebenwirkungen medikamentöser Tumorthherapie. Intensität und Dauer der Symptomatik sind abhängig von der Art der eingesetzten antineoplastischen Substanz bzw. Strahlentherapie, der Dosis, der Kombination mit anderen Medikamenten und patient*innenindividuellen Risikofaktoren. Durch eine optimale antiemetische Prophylaxe kann das Erbrechen nach einer hoch emetogenen Tumorthherapie bei ca. 70 - 80 % der Patient*innen verhindert werden. Die Kontrolle der Übelkeit bleibt weiterhin eine Herausforderung.

5.1 Klinisches Erscheinungsbild

Zum Symptomkomplex gehören Übelkeit, Würgereiz und Erbrechen. Die Intensität von Übelkeit und Erbrechen wird international nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) in vier Schweregraden klassifiziert (siehe [Tabelle 13](#)). In antiemetischen Therapiestudien wird allerdings fast ausschließlich als Kriterium des Ansprechens die Complete Response (CR) also „kein Erbrechen und kein Gebrauch antiemetischer Notfallmedikation („Rescue-Medikation“)“ verwendet.

Tabelle 13: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 5)

Kriterium	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
		<i>mild</i>	<i>mäßig</i>	<i>schwer-wiegend</i>	<i>lebens-bedrohlich</i>
Übelkeit	keine Übelkeit	etwas, Nahrungs-aufnahme nicht eingeschränkt	mäßig, Nahrungs-aufnahme eingeschränkt	stark, keine Nahrungs-aufnahme	-
Erbrechen	kein Erbrechen	1 - 2 x /Tag	3 - 5 x /Tag	≥ 6 x /Tag	lebens-bedrohlich

5.1.1 Definition von Nausea und Emesis nach Tumorthherapie

5.1	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Tumorthherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen werden nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Symptomatik in drei Formen eingeteilt: akut: Auftreten innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Tumorthherapie verzögert: Auftreten später als 24 Stunden nach Beginn der Tumorthherapie und Dauer bis zu fünf Tage antizipatorisch: Folge einer klassischen Konditionierung ausgelöst durch externe Faktoren wie Geruch, Geschmack und visuelle Eindrücke, durch psychische Faktoren wie Angst und Anspannung, oder geprägt durch Übelkeit und Erbrechen bei einer vorherigen Tumorthherapie.	
	Starker Konsens	

5.2 Diagnostik

5.2.1 Anamnese

Die Intensität von Übelkeit und Erbrechen wird anamnestisch vor und nach jedem Therapiezyklus, vor Beginn eines neuen Therapiezyklus und bei Dauertherapie in regelmäßigen Abständen erhoben.

5.2.2 Differenzialdiagnostik

Zahlreiche Ursachen können bei Tumorpatient*innen zu Übelkeit und Erbrechen führen, vor allem bei Patient*innen mit fortgeschrittener Erkrankung. Andere Ursachen als die Tumorthherapie sind insbesondere dann zu bedenken, wenn kein klarer zeitlicher Zusammenhang zwischen Tumorthherapie und dem Auftreten von Übelkeit und Erbrechen besteht, oder wenn bei länger dauernder Tumorthherapie Übelkeit und Erbrechen als neue Symptome auftreten. In [Tabelle 14](#) werden mögliche Differenzialdiagnosen zusammengefasst.

Tabelle 14: Differenzialdiagnosen der Ursachen von Übelkeit und Erbrechen

endokrine Ursachen	gastrointestinale Störungen	Infektion/Toxine (Beispiele)
Hypoglykämie	gastroösophagealer Reflux	Rotaviren,
Diabetische Ketoazidose	funktionelle Dyspepsie	Noroviren,
Erkrankungen der Schilddrüse	Ulkus	Salmonellen,
Erkrankungen der Nebenschilddrüse	gastrointestinale Obstruktion	Campylobacter,
Morbus Addison	Gastroparese	Staphylokokken,
	intestinale Pseudoobstruktion	E. coli
	Dumping-Syndrom	Alkoholabusus

endokrine Ursachen	gastrointestinale Störungen	Infektion/Toxine (Beispiele)
	Reizdarmsyndrom Lebensmittelunverträglichkeiten Cholezystitis/Gallenkolik Hepatitis Pankreatitis A. Mesenterica-superior -Syndrom Appendizitis Fehlbesiedlung des Dünndarms Dysbiose gastrointestinale Graft-versus Host-Reaktion	Nikotin
kardiale Ursachen	Labyrintherkrankungen	metabolische Störungen
hypertensive Krise Myokardinfarkt Kardiomyopathie	Affektion der Labyrinthfunktion Malignom	Elektrolytstörungen Hyperkalzämie Porphyrrie Refeeding-Syndrom Urämie
Pharmaka (Beispiele)	psychiatrische Erkrankungen	zentralnervöse Störungen
Acetylsalicylsäure Antibiotika Antiarrhythmika Antihypertensiva Digitalis Eisenpräparate Hypervitaminose Levodopa nicht-steroidale Antirheumatika Opiate orale Antidiabetika orale Kontrazeptiva	Anorexia/Bulimia nervosa Depression	Hirndruck Malignom Infektion/ Abszess Blutung Hydrozephalus Migräne

endokrine Ursachen	gastrointestinale Störungen	Infektion/Toxine (Beispiele)
Urikostatika/Urikosurika		
Schwangerschaft	starker Schmerz	postoperatives Erbrechen (PONV)
zyklisches Erbrechen		
Quelle: [253]		

5.3 Inzidenz

Übelkeit und Erbrechen sind häufige Nebenwirkungen der medikamentösen Tumorthherapie. Trotz leitliniengerechter Therapie tritt bei ca. 20 % der Patient*innen nach wie vor Erbrechen während der Chemotherapie auf. Die Inzidenz von Übelkeit ist mit ca. 40 - 50 % nach wie vor ungleich höher [\[254\]](#).

5.4 Risikofaktoren

Dominierender Risikofaktor für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen ist die Tumorthherapie selbst. Zusätzlich wird durch patient*innenspezifische Risikofaktoren das Emesis-Risiko erhöht [\[255\]](#), [\[256\]](#).

5.4.1 Tumortheriespezifische Risikofaktoren

Die Intensität von Nausea und Emesis durch Tumortheraeutika wird von mehreren Faktoren beeinflusst, die in [Tabelle 15](#) zusammengefasst werden.

Tabelle 15: Faktoren des emetogenen Risikos medikamentöser Tumorthherapie

Faktor	Risiko von Übelkeit und Erbrechen
Art der Therapie	höher bei Zytostatika als bei antihormoneller Therapie und zielgerichteten Therapien (z.B. Antikörpern oder Kinaseinhibitoren)
Dosierung	höher bei steigenden Dosierungen
Therapieschema	höher bei dosisdichten Therapieregimen
Kombination	höher bei Kombination mit anderen emetogenen Arzneimitteln und bei Kombination mit Strahlentherapie.

Faktor	Risiko von Übelkeit und Erbrechen
	CAVE: Auch alleinige Strahlentherapie ist mit einem emetogenen Potential verbunden (siehe Kapitel 11).

Für die Klassifikation des intrinsischen Risikos von Einzelmedikamenten bzw. Kombinationstherapien wurde eine Kategorisierung in Risikogruppen festgelegt. Diese Emetogenitätsgrade beschreiben die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Erbrechen ohne antiemetische Prophylaxe [\[257\]](#), [\[258\]](#).

5.2	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 3	intravenöse Tumorthherapie: Der Grad der Emetogenität bestimmt das Ausmaß der antiemetischen Prophylaxe. Einteilung in folgende Risikogruppen (Emesis-Risiko ohne antiemetische Prophylaxe): hoch: $\geq 90\%$ moderat: $> 30 - 90\%$ gering: $10 - 30\%$ minimal: $\leq 10\%$	
	[258] , [259]	
	Starker Konsens	

5.3	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence 3	orale Tumorthherapie: Der Grad der Emetogenität bestimmt das Ausmaß der antiemetischen Prophylaxe. Emesis-Risiko ohne antiemetische Prophylaxe: hoch/moderat: $\geq 30\%$ gering/minimal: $< 30\%$	
	[258] , [259]	
	Starker Konsens	

Anhand dieser Risikostratifizierung werden parenterale Tumortherapien den vier Risikoklassen „minimal“, „gering“, „moderat“ und „hoch“ zugeordnet werden ([Tabelle 16](#)). Seit 2020 beschränkt sich das Leitlinien-Panel der American Society for Clinical Oncology (ASCO) bei der Klassifizierung der oralen Tumortheraeutika auf zwei

Risikoklassen: hoch/moderat und minimal/gering [258]. Eine Vereinfachung, die im Hinblick auf in Phase-III-Studien häufig fehlende Angaben zu Nausea/Emesis, fehlende Differenzierung der Schweregrade dieses Symptomkomplexes oder Unklarheiten bezüglich bestehender oder nicht bestehender antiemetischer Prophylaxe in den Studiendaten nachvollziehbar ist. Das emetogene Potential der oralen Substanzen ist für jeweils einen kompletten Therapiezyklus angegeben.

Bei Kombinationstherapien ist für die Festlegung der Emesisprophylaxe das Zytostatikum mit dem höchsten emetogenen Potential maßgebend. Bei der Kombination zweier Substanzen mit demselben emetogenen Potential wird das Emesis-Risiko nicht potenziert. Eine Ausnahme bildet die Anthrazyklin /Cyclophosphamid-basierte Chemotherapie bei Patient*innen mit Mammakarzinom [258].

Tabelle 16: Emetogenes Potential parenteraler Tumorthherapie

emetogenes Potential	parenterale Tumortheraeutika	
hoch ($\geq 90\%$)	Anthrazyklin/Cyclophosphamid (Mammakarzinom) Carmustin (BCNU) Cisplatin (unabhängig von der Dosis) Cyclophosphamid $\geq 1.500 \text{ mg/m}^2$	Dacarbazin Mechlorethamin Streptozotocin Zolbetuximab
moderat ($> 30 - 90\%$)	Alemtuzumab Arsentrioxid Azacitidin Bendamustin Busulfan Carboplatin* Clofarabin Cyclophosphamid $< 1.500 \text{ mg/m}^2$ Cytarabin $> 1000 \text{ mg/m}^2$ Dactinomycin Daunorubicin Daunorubicin liposomal / Cytarabin Dinutuximab beta Doxorubicin Epirubicin	Idarubicin Ifosfamid Interferon alpha, $> 10 \text{ Mio. IE/m}^2$ Irinotecan Irinotecan, peg-liposomal Lurbinectedin Naxitamab Oxaliplatin Romidepsin Sacituzumab-Govitecan** Temozolomid Thiotepa Trabectedin Trastuzumab-Deruxtecan** Treosulfan

emetogenes Potential	parenterale Tumortheraeutika	
gering (10 - 30 %)	Aflibercept Amivantamab Asparaginsäure Asparaginsäure, pegyliert Axicabtagen-Ciloleucel Belinostat Blinatumomab Bortezomib Brentuximab-Vedotin Cabazitaxel Carfilzomib Catumaxomab Cetuximab Copanlisib Cytarabine $\leq 1000 \text{ mg/m}^2$ Cytosin Arabinosid, liposomal Decitabin Docetaxel Doxorubicin, liposomal pegyliert Elotuzumab Enfortumab Vedotin Eribulin Etoposid 5-Fluorouracil Gemcitabin Gemtuzumab-Ozogamicin Ibritumomab-Tiuxetan Inotuzumab-Ozogamicin Isatuximab	Interferon alpha, $> 1,5 < 10 \text{ Mio IE/m}^2$ Ixabepilon Loncastuximab-Tesirin Margetuximab Melphalanflufenamide Methotrexat, Mitomycin Mitoxantron Moxetumomab-Pasudotox Necitumumab Nelarabin Nivolumab/ Ipilimumab Paclitaxel Paclitaxel, albumingebunden Panitumumab Pemetrexed Pentostatin Pertuzumab Radium-223 Tafasitamab Tagraxofusp Teclistamab Temsilolimus Tisagenlecleucel Tisotumab-Vedotin Topotecan Trastuzumab-Emtansin Vinflunin Yttrium-90
minimal ($\leq 10 \%$)	Asparaginase Atezolizumab Avelumab	Leuprorelin Luspatercept Mosunetuzumab

emetogenes Potential	parenterale Tumortheraeutika	
	Belantamab-Mafodotin	Nivolumab
	Bevacizumab	Obinutuzumab
	Bleomycin	Ofatumumab
	Buserelin	Pembrolizumab
	Cemiplimab	Pixantron
	Cladribin (2-Chlor-2'-dexoxyadenosin)	Polatuzumab-Vedotin
	Daratumumab	Pralatrexat
	Dostarlimab	Ramucirumab
	Durvalumab	Rituximab
	Emapalumab	Siltuximab
	Fludarabin	Trastuzumab
	Fulvestrant	Triptorelin
	Goserelin	Tremelimumab
	Interferon alpha, <1,5 Mio IE/m ²	Vinblastin
	Ipilimumab	Vincristin
		Vinorelbin
* Das emetische Potenzial liegt am oberen Ende der moderaten Kategorie. **Das emetogene Potenzial liegt am oberen Ende der moderaten Kategorie und ähnelt am ehesten dem von Carboplatin.		

Die Risikostratifizierung wurde bis Januar 2023 erfasst; ergänzt wurde nachträglich Zolbetuximab als eine neuzugelassene Substanz mit hohem Emetogenität-Potential und hohem Risiko für Patient*innen.

Tabelle 17: Emetogenes Potential oraler Tumorthherapie

emetogenes Potential	orale Tumortheraeutika	
hoch/moderat (≥ 30 %)	Abemaciclib	Imatinib
	Adagrasib	Lomustin
	Avapritinib	Midostaurin
	Binimetinib	Mobocertinib
	Bosutinib	Niraparib
	Cabozantinib	Olaparib
	Ceritinib	Procarbazin
	Crizotinib	Ribociclib

emetogenes Potential	orale Tumortheraeutika	
	Cyclophosphamid Enasidenib Fedratinib	Rucaparib Selinexor Temozolomid Vinorelbin
gering/minimal (< 30 %)	Abarelix Abirateron Acalabrutinib Afinatinib Alectinib Alltransretinolsäure Alpesilib Anagrelid Anastrozol Apalutamid Asciminib Axitinib Bexarotene Bicalutamid Brigatinib Busulfa Capecitabin Capmatinib Chlorambucil Cobimetinib Dabrafenib Dacomitinib Darolutamid Dasatinib Degarelix Duvelisib Encorafenib Entrectinib Enzalutamid	Ixazomib Lapatinib Larotrectinib Lenalidomid Lenvatinib Letrozol Lorlatinib Melfalan Mercaptopurin Methotrexat Neratinib Nilotinib Nindetanib Olutasidenib Osimertinib Palbociclib Panobinostat Pazopanib Pemigatinib Pomalidomid Ponatinib Pralsetinib Regorafenib Relugolix Ripretinib Ruxolitinib Selpercatinib Sonidegib Sorafenib

emetogenes Potential	orale Tumortheraeutika	
	Erdafitinib	Sotorasib
	Erlotinib	Sunitinib
	Estramustin	Talazoparib
	Etoposid	Tamoxifen
	Everolimus	Tazemetostat
	Exemestan	Tegafur / Uracil
	Fludarabin	Tepotinib
	Futibatinib	Thalidomid
	Flutamid	Thioguanin / 6-Thioguanin
	Gefitinib	Tivozanib
	Gilteritinib	Topotecan
	Glasdegib	Trametinib
	Hydroxyurea	Treosulfan
	Ibrutinib	Trifluridine/Tipiracil
	Idelasilib	Tucatinib
	Infigratinib	Umbralisib
	Ivosidenib	Vandetanib
		Vemurafenib
		Venetoclax
		Vismodegib
		Vorinostat
		Zanubrutinib

5.4.2 Patient*innenindividuelle Risikofaktoren

In zahlreichen, in der Mehrzahl retrospektiven Studien wurde der Einfluss patient*innenindividueller Faktoren auf das Risiko für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen untersucht ([Tabelle 18](#)). Bislang spielen diese patient*innenindividuellen Risikofaktoren nur eine untergeordnete Rolle in der Planung der antiemetischen Prophylaxemaßnahmen. Bei der Entscheidung für oder gegen eine antiemetische Prophylaxe z.B. bei den oralen Mehrtagestherapien mit geringem Emesispotential können die patient*innenindividuellen Faktoren eine Entscheidungshilfe sein.

Tabelle 18: Patient*innenindividuelle Risikofaktoren

Faktor	Risiko von Übelkeit und Erbrechen
Geschlecht	höher bei Frauen
Alter	höher bei jüngeren Patient*innen
Reisekrankheit, Schwangerschaftserbrechen	höher bei Patient*innen mit dieser Vorbelastung
Vorgeschichte von Übelkeit und Erbrechen	höher bei Patient*innen mit Vorbelastung in einer vorherigen Chemotherapie
Alkoholkonsum	niedriger bei Patient*innen mit chronischem starken Alkoholkonsum
Ängstlichkeit	höher bei ängstlichen Patient*innen

5.5 Prophylaxe der medikamentösen Tumorthherapie-induzierten Nausea und Emesis

Die Strategie der Antiemese für die akute und verzögerte Phase von Übelkeit und Erbrechen ist vor Beginn der Tumorthherapie klar zu definieren und umzusetzen, da eine spätere erst im Verlauf der Therapie einsetzende symptomorientierte Behandlung kaum noch wirksam ist. Standard ist die Prophylaxe, basierend auf der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen der geplanten medikamentösen Tumorthherapie. Vor jedem neuen Therapiezyklus muss die Wirksamkeit der bisherigen Prophylaxe evaluiert und ggf. angepasst werden. Die wesentlichen zur Verfügung stehenden Antiemetika werden in [Kapitel 5.7](#) kurz diskutiert.

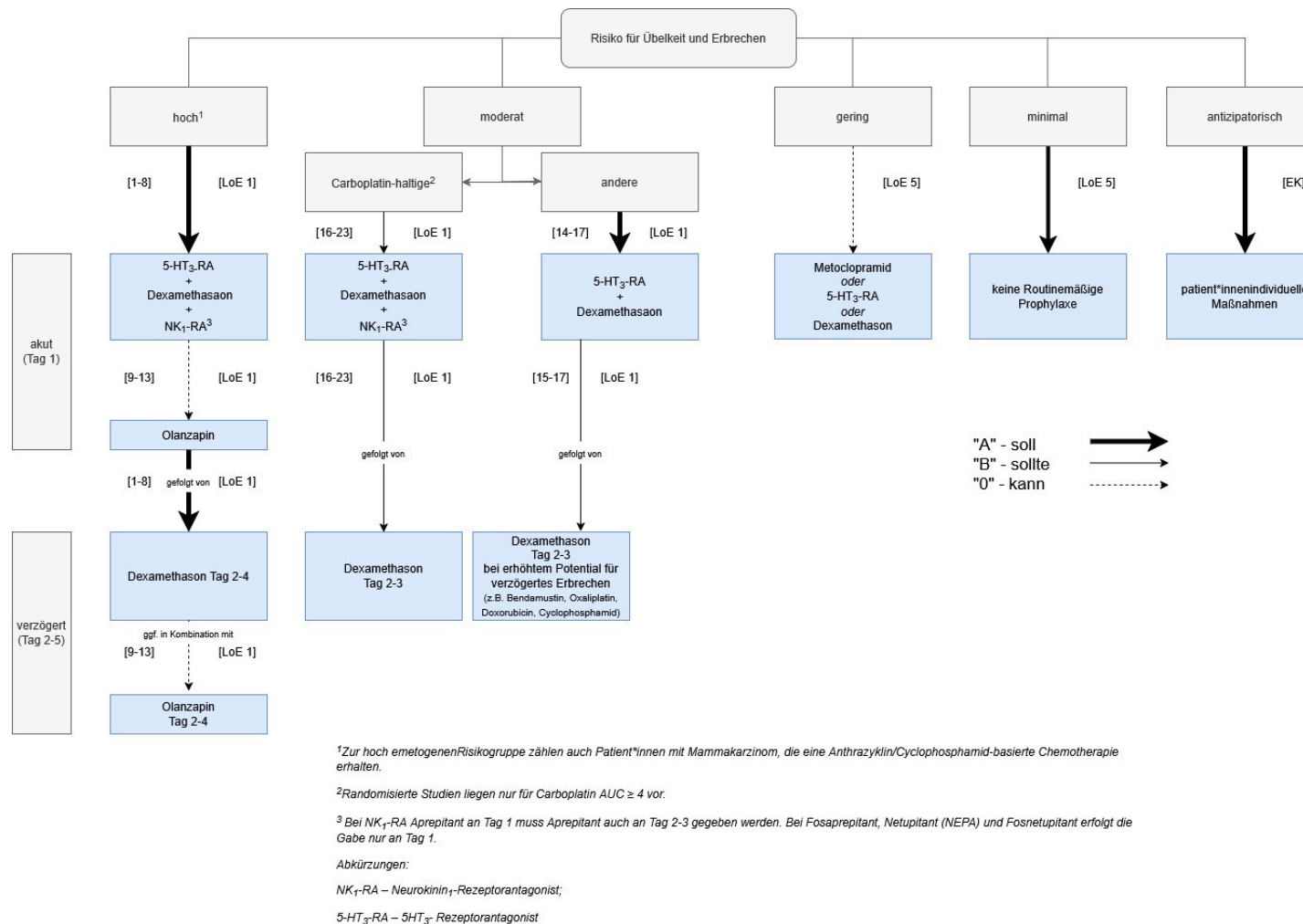
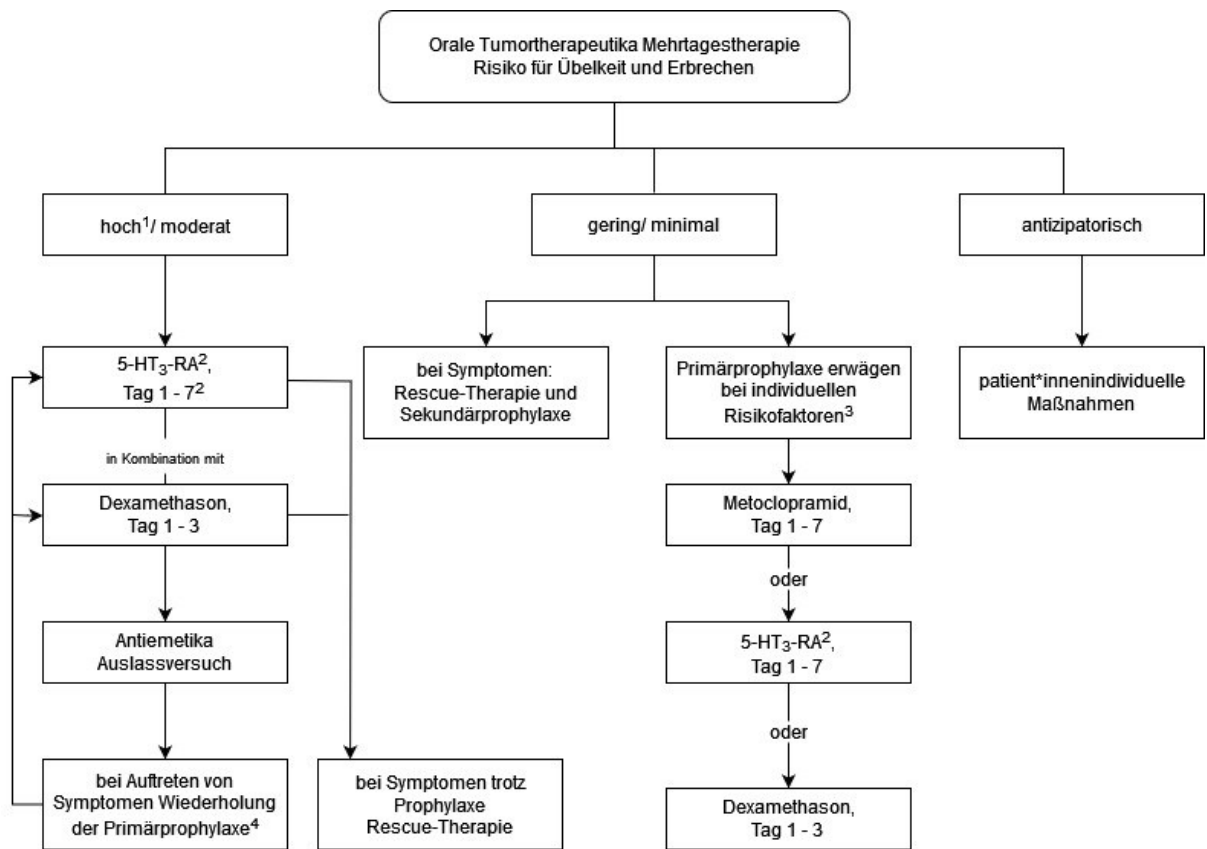


Abbildung 1: Übersicht antiemetische Prophylaxe bei parenteraler medikamentöser Tumorthherapie

- [1] Aapro, M. et al. 2014 [\[260\]](#)
- [2] Hesketh, P. J. et al. 2003 [\[261\]](#)
- [3] Poli-Bigelli, S. et al. 2003 [\[262\]](#)
- [4] Schmoll, H. J. et al. 2006 [\[263\]](#)
- [5] Warr, D. G. et al. 2005 [\[264\]](#)
- [6] Grunberg, S. et al. 2011 [\[265\]](#)
- [7] Hata, A. et al. 2022 [\[266\]](#)
- [8] Matsuura, K. et al. 2022 [\[267\]](#)
- [9] Abe, M. et al. 2016 [\[268\]](#)
- [10] Navari, RM. et al. 2016 [\[269\]](#)
- [11] Zhou, JG et al. 2020 [\[270\]](#)
- [12] Wang, DY. et al. 2021 [\[271\]](#)
- [13] Chow, R et al. 2022 [\[272\]](#)
- [14] Jantunen, I. T. et al. 1997 [\[273\]](#)
- [15] Hesketh, P. J. et al. 2012 [\[274\]](#)
- [16] Jordan, K. et al. 2018 [\[275\]](#)
- [17] Piechotta, V. et al. 2021 [\[276\]](#)
- [18] Gralla, R. et al. 2010 [\[277\]](#)
- [19] Hesketh, P. J. et al. 2015 [\[278\]](#)
- [20] Ito, Y. et al. 2014 [\[279\]](#)
- [21] Tanioka, M. et al. 2013 [\[280\]](#)
- [22] Yahata, H. et al. 2015 [\[281\]](#)
- [23] Weinstein, C. et al. 2016 [\[282\]](#)



NK₁-RA: Neurokinin₁-Rezeptorantagonist

5-HT₃-RA: 5-HT₃- Rezeptorantagonist

¹ Ausnahme: Procarbazin: zusätzlich NK₁-Rezeptorantagonist

² bei Palonosetron, hier z.B. Gabe an Tag 1, 3 und 5

³ siehe Abschnitt individuelle Risikofaktoren

⁴ eine Langzeittherapie mit Glukokortikoiden ist zu vermeiden

Abbildung 2: Übersicht oraler Mehrtagestumorthherapie

5.5.1 Hoch emetogene medikamentöse Tumorthherapie

5.4	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	hoch emetogen – akute Phase: Bei einer eintägigen medikamentösen Tumorthherapie mit einem Emesis-Risiko $\geq 90\%$ soll vor der medikamentösen Tumorthherapie eine Prophylaxe mit einem 5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten, einem NK ₁ -Rezeptorantagonisten* und Dexamethason erfolgen.	
Level of Evidence 1	[260] , [261] , [262] , [263] , [264] , [265] , [266] , [267]	
	Starker Konsens	

*Ist der orale NK₁-Rezeptorantagonist Aprepitant Bestandteil der Primärprophylaxe, ist dieser für zwei weitere Tage mit 80 mg p.o. täglich zu applizieren. Die Gabe von Fosaprepitant oder (Fos)Netupitant/Palonosetron erfolgt nur am Tag 1 der medikamentösen Tumorthherapie.

5.5	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	hoch emetogen – akute Phase: Die zusätzliche Gabe von Olanzapin 5 mg zu der Kombination aus einem 5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten, einem NK ₁ -Rezeptorantagonisten und Dexamethason kann erfolgen. (OFF-LABEL)	
Level of Evidence 1	[268] , [269] , [270] , [271] , [272]	
	Starker Konsens	

5.6	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	hoch emetogen – verzögerte Phase: Bei einer eintägigen medikamentösen Tumorthherapie mit einem Emesis-Risiko $\geq 90\%$ soll an den Tagen 2 - 4 nach Ende der hoch emetogenen Therapie eine Prophylaxe mit Dexamethason erfolgen.	
Level of Evidence 1	[260] , [261] , [262] , [263] , [264] , [265] , [266] , [267]	
	Starker Konsens	

5.7	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	hoch emetogen – verzögerte Phase: Die zusätzliche Gabe von Olanzapin 5 mg zu Dexamethason an den Tagen 2 - 4 kann erfolgen. (OFF-LABEL)	
Level of Evidence 1	[268], [269], [270], [271], [272]	
	Starker Konsens	

Die Kombination eines 5-HT₃-Rezeptorantagonisten mit einem NK₁-Rezeptorantagonisten und Dexamethason verhindert bei 70 - 80 % der Patient*innen das Auftreten von akutem Erbrechen unter hoch emetogener Tumorthherapie. Grundlage für die Empfehlung von Olanzapin für insgesamt vier Tage ist die Navari-Studie 2016 [269], [258].

Cisplatinhaltige-Therapie (1-Tages-Therapie)

In den zwei wesentlichen multizentrischen, randomisierten Phase-III-Zulassungsstudien Studie 052 [261] und Studie 054 [262] wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von Aprepitant, dem ersten NK₁-RA, versus Placebo in der Phase des akuten und verzögerten Erbrechens bei Patient*innen, die erstmals eine hoch emetogene Chemotherapie mit Cisplatin (≥ 70 mg/m² KO) erhielten, geprüft. In der Begleitmedikation war an den Tagen 1 - 4 ein Glukokortikoid enthalten, am Tag 1 zusätzlich ein 5-HT₃-RA. Primärer Endpunkt war die Complete Response, definiert als kein Erbrechen und kein Bedarf an zusätzlicher antiemetischer Therapie bis zu fünf Tagen nach der Cisplatin-Gabe („overall Phase“). Zusammenfassend konnte durch die zusätzliche Gabe von Aprepitant bei cisplatinhaltigen Chemotherapien eine um durchschnittlich 20 % bessere „Complete Response“ an den Tagen 1 - 5 („overall Phase“) und an den Tagen 2 - 5 (verzögerte Phase) erzielt werden.

Die Frage, ob die zusätzliche Gabe eines 5-HT₃-RA (hier Ondansetron) an den Tagen 1 - 4 zu Dexamethason die Aprepitant-Gabe möglicherweise verzichtbar macht, wurde in einer multizentrischen internationalen Phase-III-Studie (HEC II Studie) geprüft [263]. Patient*innen im Kontrollarm erhielten Ondansetron und Dexamethason an den Tagen 1 - 4. Patient*innen im experimentellen Arm erhielten an Tag 1 Aprepitant, Ondansetron und Dexamethason gefolgt von Aprepitant (Tag 2 - 3) und Dexamethason (Tag 2 - 4). Primärer Endpunkt war die Complete Response an den Tagen 1 - 5. Die Complete Response an den Tagen 1 - 5 betrug im Kontrollarm 61 % versus 72 % im Aprepitant-Arm ($p = 0,003$).

In der EASE-Studie konnte die Äquivalenz von Fosaprepitant 150 mg an Tag 1 gegenüber dem oralen Aprepitant 125 mg oral an Tag 1 gefolgt von Aprepitant 80 mg oral Tag 2 und 3 gezeigt werden [265].

Seit 2015 ist NEPA als fixe orale Dosiskombination bestehend aus dem neuen NK₁-RA (Netupitant) in Kombination mit dem 5-HT₃-RA (Palonosetron) zugelassen. Netupitant (300 mg)/ Palonosetron (0,5 mg) in Kombination mit Dexamethason hat sich in der entsprechenden Zulassungsstudie bei cisplatinhaltiger Chemotherapie als signifikant wirksamer gezeigt als die Gabe von Palonosetron und Dexamethason im Kontrollarm (CR overall Phase: 89,6 % versus 76,5 %) [283] und ist vergleichbar wirksam in Hinblick auf den Observationsarm mit Aprepitant, Ondansetron und Dexamethason (CR overall Phase: 89,6 % (NEPA) versus 86,6 % APR/OND). Mittlerweile ist auch Fosnetupitant verfügbar und die Nichtunterlegenheit zu Fosaprepitant jeweils in Kombination mit Palonosetron und Dexamethason bei hoch und AC-basierter Chemotherapie gezeigt [266], [267].

*Anthrazyklin/Cyclophosphamid (AC)-basierte Chemotherapie bei Patient*innen mit Mammakarzinom*

In allen internationalen Leitlinien ist die AC-basierte Chemotherapie mittlerweile als hoch emetogen klassifiziert [284], [285], [258]. In Analogie zu den Zulassungsstudien hoch emetogener Chemotherapie wurde in der sog. Warr-Studie bei AC-basierter Chemotherapie Aprepitant über drei Tage appliziert, wobei die Kombination mit Ondansetron und Dexamethason allerdings nur am Tag 1 gegeben wurde. Patientinnen im Kontrollarm erhielten Ondansetron und Dexamethason an Tag 1 und Ondansetron für zwei weitere Tage. Primärer Endpunkt war ebenfalls die Complete Response. In dieser Studie konnte bei AC-basierter Chemotherapie durch die zusätzliche Gabe von Aprepitant in der overall Phase eine um 9 % höhere CR erzielt werden ($p = 0,015$) [264]. Im Gegensatz zur hoch emetogenen Chemotherapie konnte allerdings kein signifikanter Effekt von Aprepitant in der verzögerten Phase (Tag 2 - 5) des Erbrechens erzielt werden. Erwähnenswert ist, dass die Responderate in der verzögerten Phase mit 55 % (Kontrollarm 49 %) deutlich geringer war als in Phase-III-Studien bei cisplatinhaltigen Chemotherapien (Complete Response 75 - 76 %), sodass eine Reklassifizierung von AC-basierter Chemotherapie als hoch emetogene Chemotherapie nur folgerichtig ist.

In einer weiteren großen Phase-III-Studie ($n = 1.449$) bei AC-haltiger Chemotherapie wurde die Effektivität von NEPA (Netupitant/Palonosetron) und Dexamethason Tag 1 versus Palonosetron und Dexamethason Tag 1 geprüft [260]. Über den Tag 1 hinaus erfolgte keine weitere antiemetische Prophylaxe. Die Complete Response betrug an den Tagen 1 - 5 66,6 % im Kontrollarm und 74,3 % im experimentellen Arm ($p = 0,001$).

Stellenwert von Olanzapin

In der Studie von Navari et al. [269] wurde Olanzapin ($n = 192$) vs. Placebo ($n = 188$) bei cisplatinhaltiger und AC-basierter Chemotherapie verglichen. Die Rate des kompletten Ansprechens war mit Olanzapin im akuten, im verzögerten und im gesamten Zeitraum signifikant erhöht: 86 % versus 65 % ($p < 0,001$), 67 % versus 52 % ($p = 0,007$) bzw. 64 % versus 41 % ($p < 0,001$). Extrapyramidale Nebenwirkungen werden bei Olanzapin aufgrund seiner Zugehörigkeit zu den „Atypika“ nur selten beobachtet, allerdings besteht eine sedierende Wirkung. In einer Phase-III-Studie konnte gezeigt werden, dass 5 mg Olanzapin bei gleichwertiger antiemetischer Wirksamkeit ein günstigeres Sicherheitsprofil in Bezug auf Somnolenz aufweisen als 10 mg Olanzapin [286], [272].

Dennoch ist der Einsatz von vier supportiven Medikamenten zur Prophylaxe eines Symptomkomplexes kritisch zu diskutieren. Mit Blick auf das Interaktionspotential der Polypharmazie, die potenzielle QT-Zeitverlängerung durch Olanzapin und die Tatsache, dass das Medikament bislang nur für die Therapie der Schizophrenie und manischer Episoden zugelassen ist, die Verwendung als Antiemetikum damit im Off-Label-Use erfolgt, sprach sich die Leitliniengruppe für eine „kann“- Empfehlung für die zusätzliche Verwendung von Olanzapin bei der Antiemese hoch emetogener Chemotherapien aus.

Weitere Informationen zum Olanzapin sind unter [Kapitel 5.7](#) zu finden.

5.5.2 Moderat emetogene medikamentöse Tumorthherapie

5.8	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	moderat emetogen - akute Phase: Bei einer medikamentösen Tumorthherapie mit einem Emesis-Risiko > 30 - 90 % (Carboplatin, siehe Empfehlung 5.11) soll vor der Chemotherapie eine Prophylaxe mit einem 5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten und Dexamethason erfolgen.	
Level of Evidence 1	[273] , [274] , [275] , [276]	
	Starker Konsens	

5.9	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	moderat emetogen - verzögerte Phase: Bei einer medikamentösen Tumorthherapie mit bekanntem emetogenen Potential in der verzögerten Phase (Oxaliplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid und Bendamustin) sollte die Gabe von Dexamethason an den Tagen 2 bis 3 erfolgen.	
Level of Evidence 1	[274] , [275] , [276] 1: Expert*innenkonsens für Bendamustin	
	Starker Konsens	

5.10	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	moderat emetogen - verzögerte Phase: Wenn bei Patient*innen unter moderat emetogener Chemotherapie (außer Oxaliplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid und Bendamustin) keine Übelkeit/Erbrechen in der akuten Phase aufgetreten ist, sollte keine antiemetische Prophylaxe mit Dexamethason an den Tagen 2 und 3 gegeben werden.	
Level of Evidence 1	[275], [276]	
	Starker Konsens	

5.11	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Carboplatin - akute Phase: Zusätzlich zu einer Prophylaxe mit einem 5-HT ₃ -Rezeptorantagonist und Dexamethason sollte bei Carboplatin die Gabe eines NK ₁ -Rezeptorantagonisten* erfolgen.	
Level of Evidence 1	[277], [278], [279], [280], [281], [275], [276], [282]	
	Starker Konsens	

*Falls der orale NK₁-Rezeptorantagonist Aprepitant Bestandteil der Primärprophylaxe war, soll dieser für zwei weitere Tage mit 80 mg p.o. täglich appliziert werden. Die Gabe von Fosaprepitant oder (Fos)Netupitant/Palonosetron erfolgt nur am Tag 1 der Carboplatintherapie.

5.12	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Carboplatin - verzögerte Phase: Bei einer carboplatinhaltigen Chemotherapie (ab AUC ≥ 4) sollte eine antiemetische Prophylaxe mit Dexamethason an den Tagen 2 - 3 erfolgen.	
Level of Evidence 1	[277], [278], [279], [280], [281], [275], [276], [282]	
	Starker Konsens	

Moderat emetogene Chemotherapie

Das Risiko ohne Antiemese zu erbrechen, liegt in dieser Risikokategorie zwischen 30 - 90 % und hat damit die weiteste Spannbreite aller emetischen Risikoklassen. Demzufolge ist es nicht trivial, eine generelle Empfehlung für die gesamte Risikokategorie auszusprechen, da davon auszugehen ist, dass es sowohl zu einer Über- als auch Untertherapie kommen kann. Zentral ist hier die Frage nach dem Stellenwert des NK₁-RA. Die erste Phase-III-Studie, die ausschließlich Patient*innen (n = 1.000) mit moderat emetogener Chemotherapie (AC-basierte Chemotherapie ausgeschlossen) einschloss, wurde 2016 vollpubliziert [282]. Verglichen wurde die 3-fach Kombination Fosaprepitant, Ondansetron, Dexamethason versus Ondansetron und Dexamethason. Der primäre Endpunkt Complete Response in der verzögerten Phase wurde erreicht (78,9 % versus 68,5 %, p < 0,001). Anzumerken ist, dass in dieser Studie > 50 % der Patient*innen eine carboplatinhaltige Chemotherapie erhielten, sodass die Ergebnisse auch vor diesem Hintergrund interpretiert werden müssen. In der Rapoport Phase-III-Studie von 2010 [287] erfolgte eine Post-hoc-Analyse zu den rein moderat emetogenen Chemotherapien (circa 50 % der Patient*innen erhielten eine AC-basierte Chemotherapie). Von diesen 429 Patient*innen erzielten 73,9 % eine CR mit der 3-fach Kombination (Aprepitant + Ondansetron + Dexamethason) im Vergleich zu 65,5 % im Kontrollarm (carboplatinhaltige Chemotherapie eingeschlossen).

Carboplatinhaltige Chemotherapie

Carboplatin zählt zu den stärksten emetogenen Substanzen der moderat emetogenen Risikogruppe. Es ist davon auszugehen, dass die emetogene Potenz von Carboplatin eher unterschätzt wird, zumal zwei Zulassungsstudien zu Carboplatin sehr hohe "nausea and vomiting"-Raten berichtet haben: Kombinationsdaten mit Cyclophosphamid: 93 % und 94 % vs. 98 % und 96 % für Cisplatin [288], [289]. Die Emesisraten lagen bei 84 % für Carboplatin/Cyclophosphamid vs. 97 % für Cisplatin/Cyclophosphamid (p < 0,001) in einer Studie und bei 82 % vs. 91 % (p = 0,007) in der anderen Studie (damalige antiemetische Prophylaxe: Metoclopramid, Diphenhydramin, Prochlorperazin und Dexamethason).

Erste Daten zur Wirksamkeit der 3-fach Antiemese kamen von einer Subgruppenanalyse der Rapoport-Studie [277], [287]. Hier betrug die „no emesis“-Rate 84 % in der Aprepitant-Gruppe vs. 70 % in der 5-HT₃-RA/Dexamethason-Kontrollgruppe. Nachfolgende randomisierte Phase-II- und Phase-III-Studien haben diesen Benefit mit absoluten Differenzraten zwischen 10 - 15 % in Hinblick auf die Complete Response an den Tagen 1 - 5 bestätigt (Tabelle 19) [280], [279], [290]. Die Subgruppenanalyse der Phase-III-Sicherheitsstudie zum NK₁-RA NEPA erbrachte vergleichbare Ansprechraten bei carboplatinhaltiger Chemotherapie [277]. Anzumerken ist, dass in den aufgeführten Studien eine Carboplatindosis AUC ≥ 4 verwendet wurde. Aufgrund dieser konsistenten Datenlage sprechen sich die MASCC/ESMO-Leitlinien und die ASCO-Leitlinie für die Prophylaxe mit einem zusätzlichen NK₁-RA bei carboplatinhaltiger Chemotherapie aus [291], [258].

Eine Zusammenfassung der Studienergebnisse findet sich in Tabelle 19. Für die Bewertung des potenziellen klinischen Benefits eines NK₁-RA stellt die Tabelle die absoluten Risikodifferenzen für die einzelnen moderat emetogenen Settings dar, die aus dieser Metanalyse stammen.

Sacituzumab govitecan, ein humanisierter monoklonaler Antikörper, seit 2021 von der EMA zugelassen, sei als Beispiel der Herausforderungen bei der Klassifizierung neuer intravenöser Substanzen aufgeführt. In Studien wird eine Nausea-Rate von ca. 60 % und eine Emesisrate von 30 % genannt, allerdings ist die Verwendung einer antiemetischen Prophylaxe erlaubt, in den Ergebnisse aber nicht differenziert, inwieweit eine und wenn, welche, antiemetische Prophylaxe erfolgte [292], [293]. Sacituzumab wurde damit dem moderaten Risiko zugeordnet, die Daten deuten auf eine Platzierung der Substanz am „oberen Ende“ des moderaten Bereichs hin. Damit wäre auch hier eine dreifach antiemetische Prophylaxe ähnlich dem Carboplatin zu überlegen. Gleiches gilt auch für das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat *Trastuzumab deruxtecan*.

Oxaliplatinhaltige Chemotherapie

Bei der oxaliplatinhaltigen Chemotherapie sind die Studienergebnisse nach wie vor widersprüchlich [294], [295]. Zu erwähnen ist, dass die Ergebnisse von Hesketh aus einer Studie (n = 710) mit dem nicht zugelassenen NK₁-RA Casopitant stammen, der aufgrund von Sicherheitsaspekten und nicht aufgrund fehlender Wirksamkeit nicht zugelassen wurde. Die Complete Response an den Tagen 1 - 5 im Casopitant Arm war mit 86 % nahezu identisch mit 85 % des Kontrollarms. Die Ergebnisse der Nishumara-Studie stellen sich anders dar. Von den 413 eingeschlossenen Patient*innen betrug die „no emesis“-Rate im Aprepitant Arm 95,7 % und im Kontrollarm 83,6 % an den Tagen 1 - 5. Analog zur ASCO-Leitlinie erfolgt bei oxaliplatinhaltiger Chemotherapie keine Empfehlung zur Primärprophylaxe mit einem NK₁-RA [258]. Auch die MASCC von 2023 empfiehlt keine routinemäßige Gabe des NK₁-RA unter Oxaliplatin, lediglich bei der Population von Frauen ≤ 50 Jahre wird eine optionale Hinzunahme des NK₁-RA genannt [291].

Tabelle 19: Studienergebnisse NK1-RA bei moderat emetogener Chemotherapie

Referenz/ Studien- design	Patient*innen/ Tumorart/ CTx-Dosis	N	experimenteller Arm	N	Kontrollarm	primärer Endpunkt	Ergebnis primärer Endpunkt	CR overall	no emesis overall	no nausea overall	Kommentar
rein moderat emetogene Chemotherapie											
Weinstein et al., 2016 [282] Phase-III	1.000/ versch. Tumor- erkrankungen / k.A.	502	<u>Tag 1:</u> OND 16 mg p.o., DEX 12 mg p.o., FAPR 150 mg i.v. <u>Tag 2 – 3:</u> Placebo	498	<u>Tag 1:</u> OND 16 mg p.o., DEX 20 mg p.o., Placebo <u>Tag 2 – 3:</u> OND 8 mg p.o.	CR verzögerte Phase	78,9 % vs. 68,5 %	77,1 % vs. 66,9 %	82,7 % vs. 72,9 %	65,3 % vs. 61,6 %	inkl. Carboplatin (> 50 %), keine separate Auswertung
Hesketh et al., 2015 (MEC- Subgruppe) [278]	228/ versch. Tumorerkrankungen/ k.A.	130	<u>Tag 1:</u> GRN 2 mg p.o., DEX 20 mg p.o., ROL 180 mg p.o. <u>Tag 2 – 3:</u> GRN 2 mg p.o.	98	<u>Tag 1:</u> GRN 2 mg p.o., DEX 20 mg p.o., Placebo <u>Tag 2 – 3:</u> GRN 2 mg p.o.	CR in verzögerter Phase	66,9 % vs. 60,2 %	66,9 % vs. 54,1 %	80,8 % vs. 66,3 %	48,5 % vs. 43,9 %	MEC ohne Carboplatin

Referenz/ Studien- design	Patient*innen/ Tumorart/ CTx-Dosis	N	experimenteller Arm	N	Kontrollarm	primärer Endpunkt	Ergebnis primärer Endpunkt	CR overall	no emesis overall	no nausea overall	Kommentar
Rapoport et al., 2010 [287]	429/ versch. Tumorerkrankungen/ k.A.	226	<u>Tag 1:</u> OND 16 mg p.o., DEX 12 mg p.o., APR 125 mg p.o. <u>Tag 2-3:</u> APR 80 mg p.o.	203	<u>Tag 1:</u> OND 16 mg p.o., DEX 20 mg p.o., Placebo; <u>Tag 2-3:</u> OND 16 mg p.o.	kein Erbrechen in der Gesamtphase	83,2 % vs. 71,3 %	73,9 % vs. 65,5 %	83,2 % vs. 71,3 %	k.A.	AC-haltiger Arm nicht dargestellt
rein carboplatinhaltige Chemotherapie											
*Gralla et al., 2010 (Subgruppe aus Rapoport, 2010) [277]	192/ versch. Tumorerkrankungen/k.A.	102	<u>Tag 1:</u> OND 16 mg p.o., DEX 12 mg p.o., APR 125 mg p.o. <u>Tag 2 – 3:</u> APR 80 mg p.o.	90	<u>Tag 1:</u> OND 16 mg p.o., DEX 20 mg p.o., Placebo <u>Tag 2 – 4:</u> OND 16 mg p.o.	kein Erbrechen über 5 Tage	84,3 % vs. 70 %	k.A.	84,3 % vs. 70 %	k.A.	keine Angaben zu CR oder no nausea

Referenz/ Studien- design	Patient*innen/ Tumorart/ CTx-Dosis	N	experimenteller Arm	N	Kontrollarm	primärer Endpunkt	Ergebnis primärer Endpunkt	CR overall	no emesis overall	no nausea overall	Kommentar
**Hesketh et al., 2015 (Carbo-Subgruppe) [278]	401 / versch. Tumorerkrankungen/k.A.	192	<u>Tag 1:</u> GRN 2 mg p.o., DEX 20 mg p.o., ROL 180 mg p.o. <u>Tag 2-3:</u> GRN 2 mg p.o.	209	<u>Tag 1:</u> GRN 2 mg p.o., DEX 20 mg p.o., Placebo <u>Tag 2-3:</u> GRN 2 mg p.o.	CR verzögerter Phase	82,3 % vs. 65,6 %	80,2 % vs. 64,6 %	87,5 % vs. 73,7 %	62,5 % vs. 51,2 %	
Yahata et al., 2015 [281]	297/ gynäko-logische Tumoren/ AUC 5 – 6 + Paclitaxel	151	<u>Tag 1:</u> 5-HT ₃ -RA (no Palo), DEX 20 mg, APR 125 mg <u>Tag 2 – 3:</u> APR 80 mg	146	<u>Tag 1:</u> 5-HT ₃ -RA (no PALO), DEX 20 mg <u>Tag 2-3:</u> Placebo	HSR#		61,6 % vs. 47,3 %	78,2 % vs. 54,8 %	39,7 % vs. 33,6 %	
Tanioka et al., 2013 [280]	91 / gynäko-logische Tumoren/AUC 5 – 6	45	<u>Tag 1:</u> GRN 1 mg i.v., DEX 12mg i.v., APR 125 mg p.o.	46	<u>Tag1:</u> GRN 1 mg i.v., DEX 20 mg i.v., Placebo	CR in der Gesamt-phase	62 % vs. 52 %	62 % vs. 52%	83 % vs. 78 %	53 % vs. 39 %	

Referenz/ Studien- design	Patient*innen/ Tumorart/ CTx-Dosis	N	experimenteller Arm	N	Kontrollarm	primärer Endpunkt	Ergebnis primärer Endpunkt	CR overall	no emesis overall	no nausea overall	Kommentar
			<u>Tag 2 – 3:</u> DEX 4 mg i.v., APR 80 mg p.o.		<u>Tag 2 – 3:</u> DEX 8 mg i.v., Placebo						
Ito et al., 2013 [279]	133/Lungenk arzinom/ AUC 6 + Paclitaxel oder Pemetrexed	66	<u>Tag 1:</u> 1. Generation 5- HT ₃ -RA, DEX 8 mg, APR 125 mg <u>Tag 2 – 3:</u> DEX 8 mg APR 80 mg	67	<u>Tag 1:</u> 5-HT ₃ -RA, DEX 8 mg <u>Tag 2 – 3:</u> DEX 8 mg	CR in der Gesamtphas e	79,9 % vs. 71,9 %	79,9 % vs. 71,9 %	k.A.	46,7 % vs. 58,3 %	
rein oxaliplatinhaltige Chemotherapie											
Hesketh et al., 2012 [294]	Kolorektales Karzinom/ (85 –130 mg/m ²)	355	<u>Tag 1:</u> OND 16 mg p.o., DEX 8 mg i.v., CAS 90 mg i.v.	352	<u>Tag 1:</u> OND 16 mg p.o., DEX 8 mg i.v., Placebo	CR in der Gesamtphas e	86 % vs. 85 %	86 % vs. 85 %	90 % vs. 89 %	55 % vs. 63 %	

Referenz/ Studien- design	Patient*innen/ Tumorart/ CTx-Dosis	N	experimenteller Arm	N	Kontrollarm	primärer Endpunkt	Ergebnis primärer Endpunkt	CR overall	no emesis overall	no nausea overall	Kommentar
			<u>Tag 2-3:</u> OND 8 mg p.o.		<u>Tag 2-3:</u> OND 8 mg p.o.						
Nishimura et al., 2015 [295]	370/ Kolorektales Karzinom/ >85 mg/m ²	187	<u>Tag 1:</u> 5-HT ₃ -RA i.v., DEX 6,6 mg und APR 125 mg p.o. oder FAPR 150 mg i.v. <u>Tag 2 - 3:</u> APR: DEX 4 mg p.o. Tag 2 - 3, APR 80mg Tag 2-3 oder FAPR:	183	<u>Tag 1:</u> 5-HT ₃ -RA i.v., DEX 9,9 mg <u>Tag 2 - 3:</u> DEX 8 mg p.o.	kein Erbrechen in der Gesamtphas e	95,7 % vs. 83,6 %	85 % vs. 74,3 %	95,7 % vs. 83,6 %	65,2 % vs. 59,6 %	

Referenz/ Studien- design	Patient*innen/ Tumorart/ CTx-Dosis	N	experimenteller Arm	N	Kontrollarm	primärer Endpunkt	Ergebnis primärer Endpunkt	CR overall	no emesis overall	no nausea overall	Kommentar
			DEX 4 mg p.o. an Tag 2, DEX 8mg p.o. an Tag 3								
Abkürzungen: 5-HT ₃ -RA: 5-Hydroxytryptamin-3-Rezeptorantagonist, APR: Aprepitant, AUC: Area under the curve, Carbo: Carboplatin, CAS: Casopitant, CR: Complete Response, DEX: Dexamethason, FAPR: Fosaprepitant, GRN: Granisetron, i.v.: intravenös, k.A.: keine Angabe, MEC: moderat emetogene Chemotherapeutika, OND: Ondansetron, p.o.: per os, ROL: Rolapitant, *Gralla 2010 (Poster), ** Hesketh 2015 (Poster)											

5.5.3 Gering emetogene medikamentöse Tumorthherapie

5.13	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad 0	gering emetogene - akute Phase: Bei einer medikamentösen Tumorthherapie mit einem Emesis-Risiko von 10 - 30 % kann die antiemetische Prophylaxe entfallen oder mit Dexamethason, 5-HT ₃ -Rezeptorantagonist oder Metoclopramid erfolgen.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

5.14	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	gering emetogene - verzögerte Phase: Bei einer Tumorthherapie mit einem Emesis-Risiko von 10 - 30 % soll keine primäre antiemetische Prophylaxe an den Tagen 2 - 3 erfolgen.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

Zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen bei gering emetogener Tumorthherapie liegen keine Daten aussagekräftiger randomisierter Studien vor. Beobachtungsstudien legen nahe, dass es bei gering emetogener Chemotherapie häufig zur Übertherapie kommt. In einer italienischen Beobachtungsstudie wurden Patient*innen, die 5-Fluorouracil plus Folinsäure erhielten, hälftig jeweils mit einem 5-HT₃-RA bzw. Placebo behandelt [296]. Die emetische Kontrolle war in beiden Patient*innengruppen vergleichbar. Die Empfehlungen sind analog den MASCC/ESMO- und den ASCO-Leitlinien [297], [258].

5.5.4 Minimal emetogene medikamentöse Tumorthherapie

5.15	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	minimal emetogene - akute Phase: Bei einer medikamentösen Tumorthherapie mit einem Emesis-Risiko < 10 % soll keine antiemetische Primär-Prophylaxe erfolgen.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

5.16	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	minimal emetogene - verzögerte Phase: Bei einer medikamentösen Tumorthherapie mit einem Emesis-Risiko < 10 % soll keine antiemetische Primär-Prophylaxe an den Tagen 2 - 3 erfolgen.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

Bei minimalem Risiko wird in Analogie zu den MASCC/ESMO- und ASCO-Leitlinien in der Erstlinientherapie keine Prophylaxe empfohlen [297], [258]. Randomisierte Studien existieren in diesem Setting nicht. Beim Auftreten von Übelkeit und Erbrechen ist eine Prophylaxe ab dem nächsten Therapiekurs indiziert.

5.5.5 Mehrtageschemotherapie

5.17	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Bei einer Mehrtages-Chemotherapie mit PEB (Cisplatin, Etoposid und Bleomycin) sollte an den Tagen der Chemotherapie eine Prophylaxe mit einem 5-HT ₃ -Rezeptorantagonist, einem NK ₁ -Rezeptorantagonist und Dexamethason erfolgen.	
Level of Evidence 1	[298], [299], [300]	
	Starker Konsens	

5.18	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei einer Mehrtages-Chemotherapie sollte die tägliche antiemetische Prophylaxe jeweils an das emetische Risiko der medikamentösen Tumorthherapie angepasst werden. Die antiemetische Prophylaxe sollte bis zwei Tage nach Beendigung der Chemotherapie fortgeführt werden.	
Level of Evidence 1	[299] , [298] , [300]	
	Starker Konsens	

Bei der Mehrtages-Chemotherapie liegen fast ausschließlich randomisierte Studiendaten zur Chemotherapie mit PEB (Cisplatin, Etoposid, Bleomycin) vor. Über optimale Dauer und Regime der antiemetischen Prophylaxe ist keine belastbare Aussage möglich, allerdings erscheint eine Fortführung der antiemetischen Prophylaxe bis zwei Tage nach der Chemotherapie sinnvoll. Bei mehrtägiger Cisplatintherapie empfehlen die MASCC/ESMO-Leitlinien bei Verwendung von Palonosetron, dieses nur an den Tagen 1, 3 und 5 zu geben, wie in der Einhorn-Studie erfolgt [\[301\]](#), [\[258\]](#), [\[302\]](#).

Maßgeblich für die Aufnahme des NK₁-RA in die internationalen Leitlinien war die randomisierte Cross-over-Studie von Albany [\[298\]](#). Patient*innen, die Aprepitant zusammen mit einem 5-HT₃-RA und Dexamethason erhielten, wiesen eine signifikant höhere Rate des kompletten Ansprechens im Gesamtbeobachtungszeitraum auf als die Kontrollgruppe (42 % vs. 13 %, p < 0,001). Zu beachten ist, dass hier der NK₁-RA erst an Tag 3 der Chemotherapie gestartet wurde. Dies entspricht nicht der Dosierungsempfehlung des Medikaments und der täglichen Praxis.

In einer weiteren einarmigen Studie erhielten die Patient*innen Aprepitant, analog zum Einsatz bei Eintagestherapien, am Tag 1 mit 125 mg und an den Tagen 2 bis 7 mit 80 mg zusätzlich zu einem 5-HT₃-RA (Tag 1 - 5) und DEX (Tag 1 - 8) [\[300\]](#). Die Rate des kompletten Ansprechens lag bei 41 % im ersten Zyklus und zwischen 45 und 56 % in den drei weiteren Zyklen.

Mittlerweile beschreibt eine Studie [\[303\]](#) den wirksamen Effekt von Olanzapin im Mehrtages-Setting bei großer Variation der Therapie-Protokolle und Patient*innenpopulationen.

5.5.6 Hochdosischemotherapie

5.19	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Bei einer Hochdosischemotherapie sollte vor der Chemotherapie eine Prophylaxe mit einem 5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten, einem NK ₁ -Rezeptorantagonisten und Dexamethason erfolgen.	
Level of Evidence 1	[304] , [305]	
	Starker Konsens	

5.20	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei einer Melphalan-Hochdosischemotherapie und der Mehrtagestherapie mit Cisplatin kann die zusätzliche Gabe von Olanzapin 5 mg zu einer Prophylaxe mit einem 5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten, einem NK ₁ -Rezeptorantagonisten und Dexamethason erfolgen.	
Level of Evidence 1	[306] , [307]	
	Starker Konsens	

In einer randomisierten Studie bei Hochdosischemotherapie mit Melphalan (100 mg/m², Tag 1 - 2) erhielten die Patient*innen entweder ein aprepitanthaltiges Regime in Kombination mit Granisetron und Dexamethason oder nur Granisetron und Dexamethason [\[304\]](#). Bei Patient*innen, die die 3-fach Antiemese erhielten, waren das Auftreten der Chemotherapie-induzierten Übelkeit und das Erbrechen in den ersten fünf Tagen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert (58 % der Patient*innen der Aprepitant-Gruppe, Kontrollgruppe 41 %).

Bei anderen Hochdosiskonzepten sind die Chemotherapie-Protokolle in den Einzelstudien heterogen. Insgesamt war die antiemetische Dreifachkombination der Zweifachkombination in Bezug auf die Wirksamkeit überlegen. So lag in einer randomisierten Studie mit 179 Patient*innen, die entweder eine autologe oder allogene SZT erhielten, die absolute Differenz der „no emesis“-Rate bei 51 % zugunsten der 3-fach Antiemese (5-HT₃-RA, Aprepitant und Dexamethason) im Vergleich zur Kontrollgruppe (5-HT₃-RA und Dexamethason) [\[305\]](#).

Stellenwert von Olanzapin bei der Hochdosischemotherapie

In einer randomisiert-kontrollierten Studie mit 101 Patient*innen wurde die Complete Response – definiert als kein Erbrechen und minimale Übelkeit über 10 Tage – als primärer Studienendpunkt untersucht. Patient*innen der Interventionsgruppe (n = 51)

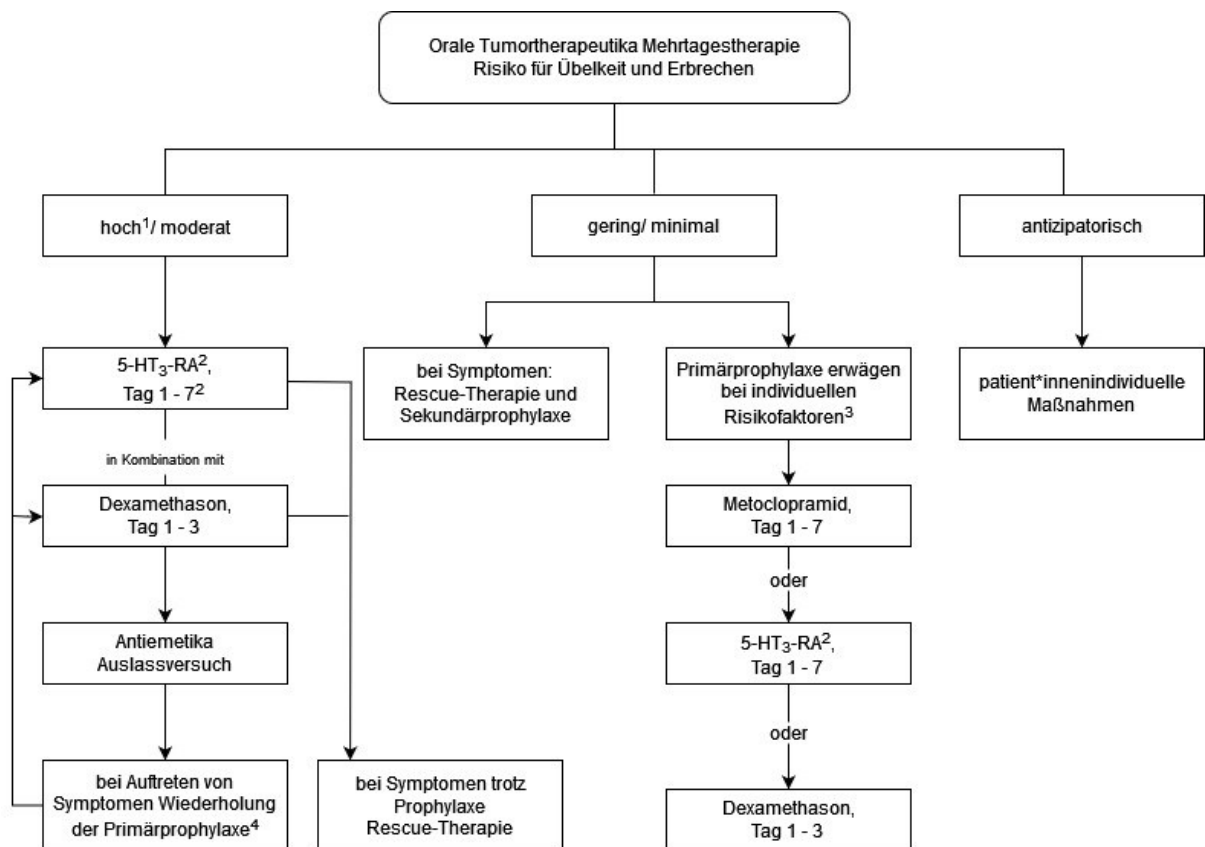
erhielten zur Standardprophylaxe mit Fosaprepitant, Ondansetron und Dexamethason 10 mg Olanzapin, Patient*innen der Kontrollgruppe (n = 50) erhielten statt Olanzapin ein Placebo. In der Gesamtphase war die Complete Response bei Vierfachantiemese signifikant höher, (55 % vs. 26 %, p = 0,003). Interessanterweise ergab die Subgruppenanalyse, dass Patient*innen mit autologer Stammzelltransplantation (n = 44) von der Vierfachantiemese profitieren, Patient*innen mit allogener Stammzelltransplantation (n = 24) jedoch nicht (69,6 % vs. 45,5 %). Der emetogene Effekt der Chemotherapie/Strahlentherapie bei allogener Stammzelltransplantation scheint so ausgeprägt, dass selbst eine Vierfachantiemese nicht ausreichend wirksam ist [306].

Über optimale Dauer und Regime der antiemetischen Prophylaxe ist keine belastbare Aussage möglich, allerdings erscheint eine Fortführung der antiemetischen Prophylaxe bis zwei Tage nach der Chemotherapie sinnvoll.

5.5.7 Kontinuierliche orale Tumorthherapie

Das emetogene Potential der oralen Tumorthherapie ist auch hier für die Wahl der antiemetischen Prophylaxe maßgebend. Seit 2020 beschränken sich die Leitlinien-Panel der American Society for Clinical Oncology (ASCO) und des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) bei der Klassifizierung der oralen Tumortheraeutika auf zwei Risikoklassen: hoch/moderat und minimal/gering (Tabelle 16)

5.21	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 5	Es existiert keine standardisierte antiemetische Prophylaxe für eine kontinuierliche orale Tumorthherapie. Die Entscheidung für oder gegen eine antiemetische Prophylaxe ist in Abhängigkeit von Therapie und individuellen Risikofaktoren zu treffen. Eine mögliche Vorgehensweise ist im Therapiealgorithmus bei oraler Tumorthherapie (Abbildung 3) dargestellt.	
	Starker Konsens	



NK₁-RA: Neurokinin₁-Rezeptorantagonist

5-HT₃-RA: 5-HT₃- Rezeptorantagonist

¹ Ausnahme: Procarbazin: zusätzlich NK₁-Rezeptorantagonist

² bei Palonosetron, hier z.B. Gabe an Tag 1, 3 und 5

³ siehe Abschnitt individuelle Risikofaktoren

⁴ eine Langzeittherapie mit Glukokortikoiden ist zu vermeiden

Abbildung 3: Übersicht oraler Mehrtagestumorthherapie

Zur antiemetischen Prophylaxe bei den kontinuierlichen oralen Tumorthérapien existieren weder randomisierte Studien noch Beobachtungsstudien. Eine Herausforderung stellt die Gabe dieser Medikamente meist über einen längeren Zeitraum dar. Pathophysiologisch besteht somit eine andauernde Phase der akuten und verzögerten Phase von Nausea und Übelkeit. Zudem ist eine kontinuierliche antiemetische Begleittherapie über Wochen oder Monate zu hinterfragen und führt zur Individualisierung der Antiemese.

Orale hoch/ moderat emetogene Tumorthherapie

Typische Vertreter sind Bosutinib, Temozolomid oder Cyclophosphamid oral. Zur antiemetischen Prophylaxe wird eine Kombination aus 5-HT₃-RA (Tag 1 - 7) und Dexamethason (Tag 1 - 3) empfohlen [253]. Wenn nach einem Auslassversuch ab Tag

8 der Prophylaxe Nausea und Emesis auftreten, wiederholt sich die Prophylaxe. Dabei müssen die Risiken einer Langzeittherapie mit Glukokortikoiden beachtet werden. Procarbazin, ein orales Tumorthérapeutikum mit sehr hohem Emesis-Risiko, stellt eine Ausnahme dar. Hier ist eine Dreifachkombination aus 5-HT₃-RA mit einem NK₁-RA und Dexamethason sinnvoll.

Orale gering/ minimal emetogene Tumorthherapie

In dieser Risikokategorie ist nur dann eine antiemetische Prophylaxe notwendig, wenn eine besondere Neigung zu Nausea und Emesis besteht – das Vorliegen eines einzelnen Risikofaktors, wie z.B. weibliches Geschlecht, ist eher nicht ausreichend. Wie bei der parenteralen Tumorthherapie gilt: Sollten Symptome auftreten, ist selbstverständlich eine Rescue-Therapie notwendig und eine Prophylaxe ab dem nächsten Zyklus erforderlich.

5.5.8 Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen

Antizipatorisches Erbrechen wird durch drei Faktoren ausgelöst: erstens durch klassische Konditionierung nach Übelkeit und Erbrechen bei vorhergehenden Therapien, zweitens als Folge patient*innenindividueller und therapiebezogener Faktoren und drittens durch Angst und negative Erwartungen [\[308\]](#).

5.22	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen sind bei Auftreten nur schwer therapierbar. Deswegen soll eine empfohlene antiemetische Prophylaxe bereits vom ersten Therapiezyklus an erfolgen. (siehe Empfehlungen zur antiemetischen Prophylaxe)	
	Starker Konsens	

5.23	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei antizipatorischer Übelkeit und Erbrechen können angewendet werden: • Verhaltenstherapie, einschließlich Desensibilisierung und Hypnose • Benzodiazepine	
	Starker Konsens	

Ist es zur „erlernten“ Form des antizipatorischen Erbrechens gekommen, lassen sich die Symptome mit den klassischen Antiemetika kaum beherrschen. Daher steht das Vermeiden des Auftretens insbesondere durch eine gut abgestimmte Prophylaxe vom ersten Tag des ersten Zyklus der Chemotherapie oder der Bestrahlung im Vordergrund. Auch die Aufklärung vor Behandlungsbeginn mit Hinweis auf die Integration der Antiemese in den Therapieplan gehört zu den prophylaktischen Maßnahmen dieser Form der Nausea und Emesis. Therapeutisch stehen beim antizipatorischen Erbrechen primär psychologische Interventionen zur Diskussion. Hier seien die progressive Muskelrelaxation, die systemische Desensibilisierung, die

Hypnose und die kognitive Distraction [\[309\]](#) als Beispiele genannt. Ihre Umsetzung in die Praxis ist allerdings häufig nur begrenzt möglich [\[308\]](#). Eine Behandlung mit niedrig dosierten Benzodiazepinen wird häufig in der Praxis eingesetzt [\[309\]](#).

Akupunktur oder Akupressur werden auch zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen unter medikamentöser Tumorthherapie eingesetzt. Stimuliert wird der Perikard-Punkt (P6), entweder mit einer Akupunkturnadel oder einem Armband. In den publizierten Studien [\[310\]](#), [\[311\]](#) wurde die Akupunktur in Kombination mit medikamentöser Prophylaxe eingesetzt. Darunter wurden einige positive Ergebnisse beschrieben, bisher aber keine statistisch signifikanten Verbesserungen bei Erwachsenen im Rahmen randomisierter Studien. Geringe unerwünschte Wirkungen sind in etwa 10 % der Fälle zu erwarten. Schwerwiegende Komplikationen wie Pneumothorax und Hepatitis treten sehr selten auf

5.5.9 **Radiotherapie-induzierte Nausea und Emesis**

Sowohl Prophylaxe und Therapie der Radiotherapie-induzierte Nausea und Emesis als auch Prophylaxe und Therapie der kombinierten Radiochemotherapie-induzierte Nausea und Emesis ist im [Kapitel 11](#) hinterlegt.

5.6 **Therapie der Tumorthherapie-induzierten Nausea und Emesis**

Kommt es trotz antiemetischer Prophylaxe nach der medikamentösen Tumorthherapie zu Übelkeit und/oder Erbrechen ist zu überprüfen, ob die Patientin/ der Patient eine leitliniengerechte Antiemese erhalten hat. Die weitere therapeutische Herangehensweise ist hierbei unabhängig vom emetogenen Potential des Chemotherapeutikums.

5.24	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Bei anhaltender Übelkeit und/ oder Erbrechen nach der Chemotherapie trotz optimaler Antiemese und sichergestellter Therapieadhärenz sind parallel zur medikamentösen Therapie andere Ursachen, wie z.B. emetogene Komedikation, intrakranieller Druck oder gastrointestinale Obstruktionen zu bedenken (siehe auch Tabelle 14).	
	Starker Konsens	

5.25	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Bei unzureichend kontrollierter Übelkeit und/oder Erbrechen trotz antiemetischer Prophylaxe während eines Therapiezyklus sollte: 1. keine Dosiserhöhung des 5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten /NK ₁ -Rezeptorantagonisten über die empfohlene Tagesdosis hinaus erfolgen. 2. keine zusätzliche Gabe eines Antiemetikums der gleichen Substanzklasse erfolgen. 3. im Folgezyklus ein alternatives antiemetisches Schema angewandt werden.	
Level of Evidence 2	[312] , [313]	
	Starker Konsens	

5.26	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Übelkeit und/oder Erbrechen trotz optimaler Antiemese sollte Olanzapin (1 x 5 mg p.o.) als Rescue-Antiemese Metoclopramid vorgezogen werden. (OFF-LABEL) Die sedierende Komponente ist zu beachten.	
Level of Evidence 1	[314] , [315] , [316] , [317]	
	Starker Konsens	

5.27	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2025
EK	Nach Versagen der empfohlenen antiemetischen Prophylaxe stehen folgende Medikamente als Rescue-Antiemese zur Verfügung (z.B.): Neuroleptika und andere Dopamin-Rezeptorantagonisten: • Metoclopramid • Haloperidol (OFF-LABEL) • Levomepromazin • Alizaprid Benzodiazepine: • Lorazepam • Alprazolam H1-Blocker: • Dimenhydrinat Medizinische Cannabinoide	
	Starker Konsens	

Informationen zu den einzelnen Medikamenten sind im folgenden Abschnitt „[Kapitel 5.7](#)“ zu finden.

Für die Behandlung von Patient*innen mit rezidivierendem Erbrechen trotz leitliniengerechter Prophylaxe bei hoch emetogener Tumorthherapie gibt es nur wenige randomisierte Studien (Ausnahme: Olanzapin) mit relativ kleinen Patient*innenzahlen [\[318\]](#).

Eine wiederholte Gabe der zuvor verabreichten Antiemetika zeigt keine überzeugende Effektivität. Auch die Anwendung einer anderen Substanz aus der Gruppe der 5-HT₃-RA lindert die Beschwerden meist nicht. Bei Patient*innen, die eine Kombination aus einem 5-HT₃-RA und einem Glukokortikoid erhalten haben, ist die zusätzliche Gabe eines NK₁-RA empfehlenswert, wie die Ergebnisse einer Phase-II-Studie gezeigt haben [\[313\]](#).

Besonders hervorzuheben ist Olanzapin, ein atypisches Neuroleptikum als Rescue-Antiemetikum, welches im Vergleich zu Metoclopramid deutlich besser wirkt [\[314\]](#). In einer Phase-III-Studie (n = 276) wurden Patient*innen mit hoch emetogener Chemotherapie nach Versagen der antiemetischen Prophylaxe (Fosaprepitant, Palonosetron und Dexamethason) randomisiert. Als Rescue-Antiemese erhielten die Patient*innen in einem Arm Metoclopramid für drei Tage und im anderen Arm Olanzapin für drei Tage. Kein Erbrechen oder Übelkeit traten bei 70 %/ 68 % in der Olanzapin-Gruppe auf und nur zu 31 %/ 23 % in der Metoclopramid-Gruppe auf. Diese überzeugenden Daten wurden in einem systematischen Review nochmals

untermauert [317]. Es ist zu beachten, dass Olanzapin und Metoclopramid aufgrund ihres Interaktionspotentials nicht gleichzeitig gegeben werden.

5.7 Antiemetika

5.7.1 5-HT₃-Rezeptorantagonisten (5-HT₃-RA)

5-HT₃-RA sind hoch wirksam in der Prophylaxe von akuter Übelkeit und Erbrechen unter medikamentöser Tumorthherapie. Vier 5-HT₃-RA sind in Deutschland, Österreich und der Schweiz in dieser Indikation verfügbar und mit den entsprechenden empfohlenen Dosierungen in [Tabelle 20](#) aufgeführt.

Bei Anwendung der 5-HT₃-RA sind folgende Grundsätze zu beachten [258]:

- die geringste wirksame Dosis ist ausreichend
- die tägliche Einmalgabe ist ausreichend
- eine orale Gabe ist der intravenösen Gabe unter Berücksichtigung der Bioverfügbarkeit ebenbürtig

Tabelle 20: 5-HT₃-Rezeptorantagonisten

5-HT ₃ -RA	empfohlene Dosis intravenös	empfohlene Dosis oral
Granisetron*	1 mg	2 mg
Ondansetron	8 mg	16 mg
Palonosetron	0,25 mg	0,5 mg
Tropisetron	5 mg	5 mg
*auch als transdermales Pflaster mit 3,1 mg/ 24 h im Handel		

In direkt vergleichenden Studien zwischen den 5-HT₃-RA zeigte sich weitgehende Äquieffektivität bezüglich der Prophylaxe von akuter Übelkeit und Erbrechen bei hoch und moderat emetogener Tumorthherapie. In der Prophylaxe des verzögerten Erbrechens ist ihr Stellenwert eher als gering einzuschätzen. Eine Ausnahme stellt Palonosetron dar, das auch in der verzögerten Phase wirksam ist. Dies konnte mit signifikantem Ergebnis in den Zulassungsstudien demonstriert werden, wobei der überwiegende Anteil der Patient*innen kein Glukokortikoid zur Prophylaxe erhielt [319], [320]. In einer Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit von Palonosetron in der verzögerten Phase bei hoch emetogener und AC-basierter Chemotherapie untersucht [321]. Im Vergleich zu Granisetron konnte durch die Gabe von Palonosetron eine signifikant bessere Symptomkontrolle in der verzögerten Phase erzielt werden (verzögerte komplette Kontrolle: 73,3 % vs. 44,5 %; p = 0,0001).

Nebenwirkungen, die als Substanzklasseneffekte bei mehr als 5 % der Patient*innen in großen randomisierten Studien auftraten, sind Kopfschmerzen (10 - 20 %), Obstipation (10 - 20 %), Diarrhoe (5 - 15 %), Anorexie, Fatigue und Fieber. In den meisten Fällen lagen die Nebenwirkungen im Schweregrad 1 und 2. Unter der

Therapie mit 5-HT₃-RA kann es zu asymptomatischen und transienten EKG-Veränderungen mit Verlängerung der PR- und der QTc-Zeit sowie zur Verbreiterung des QRS-Komplexes kommen. Diese EKG-Veränderungen sind nicht für Palonosetron beschrieben [322].

5.7.2 Neuokinin₁-Rezeptorantagonisten (NK₁-RA)

NK₁-RA sind besonders wirksam in der Prophylaxe von verzögerter Übelkeit und Erbrechen unter medikamentöser Tumorthherapie. Die empfohlenen Dosierungen der in Europa zugelassenen NK₁-RA sind folgender Tabelle zu entnehmen. Signifikante Wirksamkeitsunterschiede der NK₁-RA sind nicht beschrieben.

Tabelle 21: NK₁-Rezeptorantagonisten

NK ₁ -RA	Applikation	empfohlene Dosis	Tag
Aprepitant	oral	125 mg	1
		80 mg	2 - 3
Fosaprepitant	intravenös	150 mg	1
Fosnetupitant	intravenös	235 mg	1
¹ Netupitant + Palonosetron (NEPA)	oral	300 mg + 0,5 mg	1
¹ Fosnetupitant + Palonosetron	intravenös	235 mg + 0,25 mg	1
¹ in fixer Kombination mit Palonosetron 0,5 mg (oral) bzw. 0,25 mg (iv)			

NK₁-RA sind in der Regel gut verträglich. Weil sie meist in Kombination mit 5-HT₃-Rezeptorantagonisten und Dexamethason eingesetzt werden, sind medikamentenspezifische Nebenwirkungen nicht immer klar zuzuordnen. Nebenwirkungen, die bei mehr als 5 % der Patient*innen in großen randomisierten Studien auftraten, sind Fatigue (17 %) und Aufstoßen (14 %). Gelegentlich tritt Schluckauf auf (4,5 %), der allerdings auch unter der Gabe von Dexamethason beschrieben ist [323]. Unter der Therapie kann es zu einem asymptomatischen Anstieg von Leberenzymen kommen. Ein ähnliches Nebenwirkungsspektrum zeigt auch die fixe Kombination Netupitant/Palonosetron (NEPA) mit Kopfschmerzen (3,6 %), Obstipation (3,0 %) und Fatigue (1,2 %).

Alle in Europa zugelassenen NK₁-RA sind moderate Cytochrom 3A4 (CYP3A4) Inhibitoren. Daher ist bei kombinierter Anwendung mit Dexamethason, welches ebenfalls über CYP3A4 metabolisiert wird, die Dosis von Dexamethason zu halbieren [324]. Diese Empfehlung trifft jedoch ausschließlich auf die 20 mg Dexamethason-Dosierung zu, nicht aber auf die 8 mg oder 12 mg Dexamethason-Gaben. Vermutete

Interaktionen von Aprepitant (bisher existieren nur Daten zu Aprepitant) mit Zytostatika wie Docetaxel, Vincristin oder Etoposid konnten in Pharmakokinetik-Studien bislang nicht bestätigt werden [325], [326].

5.7.3 Glukokortikoide

Glukokortikoide werden sowohl für die Prophylaxe der akuten als auch der verzögerten Form des Erbrechens eingesetzt [327], [328], [253]. Der Wirkmechanismus ist nach wie vor nicht vollständig geklärt [328]. Sowohl Dexamethason als auch Prednison oder Prednisolon können eingesetzt werden. Da in fast allen großen randomisierten Studien Dexamethason als Glukokortikoid verwendet wurde, gilt Dexamethason als Standard. In [Tabelle 22](#) sind die empfohlenen Dosierungen aufgeführt. Ist ein Glukokortikoid in äquipotenter Dosis (8 mg Dexamethason $\approx$ 40 mg Prednison) Bestandteil des Chemotherapieprotokolls, ist kein weiteres Dexamethason zur Antiemese erforderlich.

Tabelle 22: Glukokortikoide - Dexamethason

Risikogruppe	Ziel	Applikation	Empfohlene Dosis ²	Tag
hoch emetogen	akute Übelkeit und Erbrechen	oral oder intravenös	1 x 20 mg oder 1 x 12 mg ¹	1
	verzögerte Übelkeit und Erbrechen	oral oder intravenös	1 x 8 mg	2 - 4
moderat emetogen	akute Übelkeit und Erbrechen	oral oder intravenös	1 x 8 mg	1
	verzögerte Übelkeit und Erbrechen	oral oder intravenös	1 x 8 mg	2 - 3
gering emetogen	akute Übelkeit und Erbrechen	oral oder intravenös	1 x 4 - 8 mg	1

¹ wenn in Kombination mit Aprepitant, Fosaprepitant oder (Fos)Netupitant/ Palonosetron

² die Äquivalenzdosis von 8 mg Dexamethason sind 50 - 80 mg Prednison bzw. Prednisolon

Die Kombination aus einem Setron und einem Glukokortikoid ergibt einen Effektzugewinn von 10 - 30 % gegenüber der Setron-Monotherapie. Der Vorteil einer Kombinationstherapie wurde in zahlreichen Studien und Metaanalysen belegt [329], [327].

Akute Nebenwirkungen der prophylaktischen Gabe von Dexamethason sind häufig. In einer prospektiven Studie mit Fokus auf die Nebenwirkungen wurden Schlafstörungen (45 %), Verdauungsbeschwerden (27 %), innere Unruhe (27 %), gesteigerter Appetit

(19 %), Gewichtszunahme (16 %), Akne (15 %) und eine Gesichtsrötung beobachtet [330]. Als besonders unangenehme Nebenwirkung - wenn auch selten - ist der Glukokortikoid-induzierter Schluckauf beschrieben [331], [332].

Bei Kombinationstherapien aus Checkpoint-Inhibitoren und emetogenen Chemotherapien wurde die glukokortikoidhaltige Prophylaxe aufgrund eines möglicherweise verminderten Tumortherapieansprechens diskutiert [253]. Die Leitlinien der ASCO empfehlen eine Glukokortikoidprophylaxe bei Checkpoint-Inhibitoren in Kombination mit emetogener Chemotherapie [258]. Bei einer Checkpoint-Inhibitoren Monotherapie ist eine Glukokortikoidgabe nicht notwendig, da diese Gruppe als minimal emetogen klassifiziert ist. Glukokortikoide sind nicht Bestandteil der antiemetischen Prophylaxe bei Konditionierungsregimen im Rahmen einer CAR-T-Zell Therapie [333].

„Dexamethason-sparende“-Konzepte

In einer Nicht-Unterlegenheitsstudie von Celio et al. wurde untersucht, inwiefern sich unterschiedliche Prophylaxeregime mit Dexamethason auf die „Complete Response“ bei Patient*innen mit hoch emetogener cisplatinhaltiger Chemotherapie auswirken [334]. In [Tabelle 23](#) werden die drei Studienarme beschrieben.

Tabelle 23: Studiendesign, Behandlungs- und Dosierungsschemata

Behandlungsarm n = 228	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4
DEX1 (n = 84)	NEPA + DEX 12 mg i.v.			
DEX3 (n = 85)	NEPA + DEX 12 mg i.v.	DEX 4 mg p.o. 1 x täglich	DEX 4 mg p.o. 1 x täglich	
DEX4 aktueller Standard (n = 83)	NEPA + DEX 12 mg i.v.	DEX 4 mg p.o. 2 x täglich	DEX 4 mg p.o. 2 x täglich	DEX 4 mg p.o. 2 x täglich
DEX - Dexamethason; i.v. - intravenös; NEPA - Netupitant-Palonosetron; p.o. - per os Quelle: [334]				

In den Studienarmen DEX1, DEX3 und DEX4 lag die Rate der Complete Response bei 69,1 %, 68,2 % und bei 68,7 %, damit konnte eine Nicht-Unterlegenheit der verschiedenen Dexamethason-Regime demonstriert werden. Allerdings gab es auch bezüglich der angegebenen Nebenwirkungen zwischen den Studienarmen keine signifikanten Unterschiede. Zu den Limitationen der Studie zählen die fehlende Verblindung und ein relatives Ungleichgewicht zwischen männlichen (60 - 70 %) und weiblichen Patienten (30 - 40 %) innerhalb der Studienarme.

Auch wenn diese eine Studie noch keine Änderung der Dexamethasondosierung in den Leitlinienempfehlungen zulässt, sind Dexamethason-sparende-Konzepte zukünftig anzustreben. Handlungsspielraum besteht z.B. bei der Gabe von Dexamethason bei hoch emetogener Chemotherapie in der verzögerten Phase, in der aktuell ein Applikationszeitraum von 2 - 4 Tagen angegeben wird (siehe [Empfehlung 5.6](#): hoch emetogene Chemotherapie).

5.7.4 Neuroleptika, Dopamin-Rezeptorantagonisten und weitere Reserve Antiemetika

Neuroleptika sind als Dopamin-Rezeptorantagonisten effektiv gegen Übelkeit und Erbrechen. Einzelne Substanzen wirken auch als Antagonisten an H1-Rezeptoren oder anticholinerg, sodass mehrere Mechanismen gegen Übelkeit und Erbrechen greifen. Es ist ratsam maximal ein Neuroleptikum gleichzeitig im Rahmen der antiemetischen Therapie einzusetzen. Eine Kombination mit Substanzen, die andere Rezeptoren als Dopaminrezeptoren ansprechen, ist möglich. Bei allen Neuroleptika sei auf mögliche kardiale Nebenwirkungen hingewiesen, weitere Nebenwirkungen sind in den einzelnen Abschnitten aufgeführt.

Tabelle 24: Übersicht: Reserve- Antiemetika

Arzneimittel	Dosis	Zulassung (nur bezügl. Übelkeit, Erbrechen)
Olanzapin	1 x 5 mg p.o.	nein
Haloperidol	1 - 3 mg pro Tag 1 - 2 mg i.m.	nein, aber Dosisempfehlung für postoperatives Erbrechen
Metoclopramid	3 x 10 mg p.o. oder i.v. (Tageshöchstosis 0,5 mg/kg KG bis maximal 30 mg) über 5 Tage	verzögerte Übelkeit und Erbrechen nach Chemo- oder Strahlentherapie
Levomepromazin	3 x 1 - 5 mg p.o.	nein
Lorazepam	1 x 1 - 2 mg p.o.	nein
Alprazolam	1 x 0,25 - 1,0 mg p.o.	nein
Dimenhydrinat	3 x 50 - 100 mg p.o. 1 - 2 x 150 mg rektal 62 - 186 mg i.v. (6,2 mg/ml) 100 - 300 mg i.m. (50 mg/ml) (max. 5 mg/kg KG/Tag bzw. max. 400 mg/Tag)	Übelkeit und Erbrechen unterschiedlicher Genese, insbesondere Kinetosen

Arzneimittel	Dosis	Zulassung (nur bezügl. Übelkeit, Erbrechen)
Dronabinol	5 - 20 mg p.o. vor der Chemotherapie Folgetage: bis 6 x tgl. bis max. 40 mg Tagesdosis p.o.	Antiemetikum
Nabilon	1 - 2 x 1 - 2 mg p.o. max. 6 mg Tagesdosis	Chemotherapie-bedingte Übelkeit und Erbrechen, BtM
Nabiximol THC:CBD = 2,7 mg:2,5 mg	1 - 2 x tgl. Sprühstöße in den Mund max. 12 /Tag	nein

5.7.4.1 Olanzapin

In den letzten Jahren gewann das atypische Neuroleptikum Olanzapin als antiemetische Medikation an Bedeutung. Zunächst konnte in einer Studie zur Rescue-Therapie mit Olanzapin vs. Metoclopramid eine deutliche Überlegenheit von Olanzapin gezeigt werden (siehe auch [Kapitel 5.6](#), [314]). Die empfohlene Dosierung liegt bei 5 - 10 mg in einer täglichen Einmalgabe. Diese überzeugenden Daten wurden in einem systematischen Review nochmals untermauert [317]. Mittlerweile wird Olanzapin auch in der primären Prophylaxe bei hoch emetogener Tumorthherapie in Kombination mit einem NK₁-RA, 5-HT₃-RA und Dexamethason empfohlen (siehe [Kapitel 5.5.1](#)).

Auch wenn extrapyramidale Nebenwirkungen bei Olanzapin aufgrund seiner Zugehörigkeit zu den „Atypika“ nur sehr selten beobachtet werden, besteht eine sedierende Wirkung, die nicht zu unterschätzen ist. Die abendliche Applikation ist zu bevorzugen. Olanzapin interagiert an multiplen Rezeptoren: dopaminerg (D1, D2, D3, D4), serotonerg (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₆), adrenerg (α₁), histaminerg (H1), und muscarinerg (m₁, m₂, m₃, m₄), zudem ist eine Verlängerung der QTc-Zeit beschrieben.

Wird Olanzapin eingesetzt, so ist es ratsam ein Interaktionscheck durchzuführen und ggf. die Therapie anzupassen, wenn mehrere Arzneimittel mit anticholinerger oder serotonerger Wirkung sowie potenzieller QT-Zeit-Verlängerung appliziert werden. Eine Kombination mit Metoclopramid ist zu vermeiden, um extrapyramidale Symptome und ein malignes Neuroleptika-Syndrom zu verhindern.

Olanzapin ist für Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV) nicht zugelassen.

5.7.4.2 Haloperidol

Haloperidol wirkt ganz überwiegend als Dopamin-Rezeptorantagonist gegen Übelkeit und Erbrechen [335]. Die Gabe von Haloperidol in niedrigen Dosierungen findet zur Rescue-Antiemese eine weite Verbreitung, da bei typischen Startdosierungen kaum

eine relevante Sedierung auftritt. In höheren Dosierungen können sich neben einer Sedierung auch extrapyramidalmotorische Störungen finden. In der Fachinformation wurde seit 2017 die Indikation „Erbrechen“ für Haloperidol auf die i.v. Gabe bei postoperativem Erbrechen begrenzt.

5.7.4.3 Metoclopramid (MCP)

In niedrigen Dosierungen wirkt Metoclopramid über eine D2-Rezeptorblockade, in höheren Dosierungen tritt ein zusätzlicher 5-HT₃-Rezeptorantagonismus auf [336]. Der Einsatz von MCP zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen bei gering emetogener Tumorthherapie ist möglich. Es wird ebenfalls als Rescue-Antiemetikum eingesetzt, ist aber dem Olanzapin unterlegen. Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Durchfall und innere Unruhe. Seltener, aber belastende Nebenwirkungen sind extrapyramidale Bewegungsstörungen und tardive Dyskinesie, die häufiger bei jungen Patient*innen beobachtet werden [337]. Seit 2014 empfiehlt die EMA die Anwendungsdauer und die Tageshöchstdosis von MCP aufgrund von potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen auf 0,5 mg/kg Körpergewicht mit maximal 30 mg (3 x 10 mg) pro Tag zu reduzieren (<https://www.ema.europa.eu> accessed 30.12.2014).

5.7.4.4 Levomepromazin

Levomepromazin wirkt über den kombinierten Antagonismus an Dopamin-, H1- und Acetylcholinrezeptoren. Über den H1-Antagonismus erklärt sich die oft erwünschte sedierende Wirkung. Levomepromazin spielt eine Rolle als Reserve-Antiemetikum.

5.7.4.5 Benzodiazepine

Benzodiazepine (z.B. Lorazepam, Diazepam) haben keine primäre antiemetische Wirkung. Allerdings sollte diese Substanzgruppe nicht unterschätzt werden, da sie durch ihre anxiolytische Wirkung und ihren sedierenden Effekt insbesondere beim antizipatorischen und beim unstillbaren Erbrechen sehr wirkungsvoll sein kann [258]. Studien mit Lorazepam haben eine hohe Patient*innenakzeptanz bewiesen. Da Lorazepam jedoch objektiv nur einen kleinen Beitrag zur antiemetischen Wirksamkeit leistet, wird die Verwendung als Mono-Antiemetikum nicht empfohlen. Eine randomisierte Doppelblindstudie zeigte, dass der bekannte angstlösende Effekt von Lorazepam unter Chemotherapie besonders wirksam wird, wenn es einer effektiven Antiemetika-Kombination beigefügt wird [308], [309].

5.7.4.6 Cannabinoide

Aufgrund der potenziellen Nebenwirkungen wird in den MASCC/ESMO- und ASCO-Leitlinien der Einsatz von Cannabinoiden (z.B. Tetrahydrocannabinol (THC), initial 3 x 5 mg, maximale empfohlene Tagesdosis 50 mg) nur in Erwägung gezogen, wenn die Patient*innen eine Intoleranz gegenüber 5-HT₃-RA, Glukokortikoiden und NK₁-RA aufweisen [338], [258].

In drei Übersichtsarbeiten wird der Einsatz der Cannabinoide bei Chemotherapie-induziertem Erbrechen untersucht [339], [340]. Als Vergleich wurde überwiegend Placebo oder die vor der Einführung der 5-HT₃-Antagonisten verfügbaren Antiemetika eingesetzt. Nur in einer Studie wurde Dronabinol gegenüber Ondansetron untersucht [341]. Beide Substanzen und die Kombination waren vergleichbar in Bezug auf die Kontrolle der Chemotherapie-induzierten Übelkeit und Erbrechen.

In einer verblindeten Phase-II-cross-over-Studie von Grimison et al. 2020 wurde ein Extrakt aus Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) bei Patient*innen mit therapierefraktärer Übelkeit und Erbrechen untersucht (n = 78) [342]. Patient*innen, bei denen trotz leitliniengerechter Antiemese Übelkeit und Erbrechen auftrat, erhielten zur Sekundärprophylaxe zusätzlich entweder den THC:CBD-Extrakt oder ein Placebo beim nächsten Chemotherapiezyklus. Die Standardantiemese wurde zusätzlich appliziert. Im nächsten Zyklus wurde die Studienmedikation im cross-over-Design getauscht. Als primärer Studienendpunkt wurde der Anteil an Patient*innen erfasst, die in den 0 – 120 Stunden nach Ende der Chemotherapie eine Complete Response hatten, definiert als kein Erbrechen und keine Rescue-Medikation. Die Complete Response lag bei THC:CBD zusätzlich bei 25 % in der Kontrollgruppe bei 14 % (Relatives Risiko: 1,77; 90 % Konfidenzintervall: 1,12 – 2,79, p = 0,041). Nebenwirkungen der Behandlung wie Sedierung, Schwindel und Desorientierung traten bei 31 % der Patient*innen auf, die THC:CBD erhielten (vs. 7 % der Placebo-Gruppe). Pathophysiologisch ist die Hinzunahme der Cannabinoide in der Sekundärprophylaxe und damit das Ansprechen einer weiteren Rezeptorklasse – die Cannabinoid-Rezeptoren CB1 und CB2 – rational. Zwar lag der Anteil an Patient*innen mit Complete Response in der Interventionsgruppe „nur“ etwa 10 % höher als in der Placebogruppe, dies ist jedoch als klinisch bedeutsam zu werten [343]. Betont sei auch die Verwendung als ergänzende Sekundärprophylaxe. Die verwendeten Kapseln mit THC:CBD sind in Deutschland nicht verfügbar.

Wenn Cannabinoide in der Rescue-Medikation eingesetzt werden, sind Dronabinol oder Nabilon mit den Indikationen Chemotherapie-bedingtes Erbrechen zugelassen. Für Dronabinol können verschiedene Darreichungsformen (Lösung zum Einnehmen oder Inhalieren, Kapseln) als Rezeptur hergestellt werden.

Seit 2017 können auch Cannabis-Blüten oder Cannabis-Extrakte verordnet werden (BtM). Neben den gut untersuchten Cannabinoiden THC und CBD enthalten die Blüten und Extrakte bis zu 120 verschiedene Phytocannabinoide. Während die Extrakte als ölige Lösung zur oralen Gabe vorliegen, müssen die Blüten über einen Verdampfer inhaliert werden, da die Phytocannabinoide erst bei 185 °C aktiviert werden. Die Zusammensetzung kann stark variieren.

Die Spannweite möglicher Nebenwirkungen reicht über Sedation und Euphorie bis zu Halluzination und Dysphorie. Informationen zu den verschiedenen Wirkweisen und typischen Nebenwirkungen von Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD) sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 25: Gegenüberstellung der pharmakologischen und klinischen Eigenschaften von Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD)

	THC	CBD
CB1-Rezeptor	Aktivierung	Hemmung (Partial-Agonismus)
CB2-Rezeptor	Aktivierung	Hemmung (Partial-Agonismus)
klinische Wirkung		
Analgesie	++ (CB1-Stimulation)	+
Anxiolyse	++	+
Schlafförderung	++	+
antikonvulsiv	(+)?	++
antiemetisch	++	+
Appetit	steigernd	hemmend
dermatologische Effekte	--	++
Entzündungshemmend	+	++
psychisches „high“	++ (CB1-Stimulation)	--
Blutdruck	Abfall	neutral
Herzfrequenz	Reflextachycardie	neutral
CB – Cannabinoid-Rezeptoren; Quelle: [344]		

5.7.4.7**Ingwer**

Die antiemetische Potenz von Ingwer beruht auf einem Antagonismus am 5-HT₃-Rezeptor [\[345\]](#), [\[346\]](#). An dieser Stelle wird auf die [S3-Leitlinie Komplementärmedizin](#) verwiesen, die Ingwer als „kann-Option“ zusätzlich zur leitliniengerechten Antiemese bei Tumorthherapie-induzierter Übelkeit/ Erbrechen empfiehlt. Wie auch in der S3-Leitlinie Komplementärmedizin erwähnt, finden sich standardisierte Drogen-Extrakt-Verhältnisse nur in einigen der klinischen Studien, nicht aber bei den auf dem Markt befindlichen Präparaten.

5.7.4.8 Akupunktur und Akupressur

Die Akupunktur ist ein Verfahren der traditionellen chinesischen Medizin (TCM), bei dem üblicherweise Nadeln in bestimmte Punkte an der Körperoberfläche gestochen werden, die entlang so genannter Meridiane angeordnet sind. Bei der Akupressur wird stumpfer Druck an definierten Stellen des Körpers ausgeübt. An dieser Stelle wird auf die S3-Leitlinie Komplementärmedizin (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/komplementaermedizin/>) verwiesen, die beide Verfahren als „kann-Option“ zusätzlich zur leitliniengerechten Antiemese bei Tumorthherapie-induzierter Übelkeit/ Erbrechen empfiehlt.

5.8 Kommentar zu pädiatrischen Patient*innen - Tumorthherapie-induzierte Nausea und Erbrechen

Derzeit existiert keine im deutschen Sprachraum gültige Leitlinie, die sich speziell mit dem Thema Tumorthherapie-induzierte Nausea und Erbrechen bei Kindern und Jugendlichen beschäftigt.

Die iPOG Gruppe hat in internationalen Veröffentlichungen Guidelines zu unterschiedlichen Themen der Supportivtherapie bei pädiatrischen Patient*innen erstellt, die wir hier zur Unterstützung der klinischen Arbeit für Interessierte aufführen.

Tabelle 26: Internationalen Veröffentlichungen Guidelines zu unterschiedlichen Themen der Supportivtherapie bei pädiatrischen Patient*innen

Autor*in	Titel
Patel P et al. 2021 [347]	Prevention and treatment of anticipatory chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients and hematopoietic stem cell recipients: Clinical practice guideline update.
Patel P et al. 2017 [348]	Guideline for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients: A focused update.
Patel P et al. 2019 [349]	Safety of clinical practice guideline-recommended antiemetic agents for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis.
Dupuis LL et al. 2011 [350]	Guideline for the classification of the acute emetogenic potential of antineoplastic medication in pediatric cancer patients
Nava T et al. 2020 [351]	Supportive care during pediatric hematopoietic stem cell transplantation: beyond infectious diseases. A report from workshops on supportive care of the Pediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

6 Tumorthherapie-induzierte Diarrhoe

Autor*innen: **Dr. Jann Arends**, Dipl.-Med. Gerhard Faber, Dr. Petra Klose, Prof. Dr. Patrick Michl, Dr. Tilman Schöning, PD Dr. Ulrich Schuler, **Dr. Ingo Schwaner**, PD Dr. Ulrich Wedding

Die Tumorthherapie-induzierte Diarrhoe ist eine häufige und ernstzunehmende Nebenwirkung, die beträchtliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patient*innen hat. Neben klassischen Chemotherapeutika verursachen auch zielgerichtete Substanzen wie Antikörper und Tyrosinkinase-Inhibitoren teils schwere Verläufe von Diarrhoen. Die Inzidenz hängt von dem verwendeten Therapieregime, der Komorbidität und den individuellen Begleitfaktoren ab. Das pathogenetische Wissen um die Tumorthherapie-induzierte Diarrhoe basiert hauptsächlich auf den klassischen Zytostatika. Hier wird das klinische Erscheinungsbild einer Darmschleimhautmukositis aufgrund einer direkten Affektion der Epithelzellen des unteren Gastrointestinaltraktes, evtl. in Kombination mit Dysmotilität und Ausschüttung sekretorischer Faktoren genannt. Davon abgegrenzt werden muss die akut einsetzende Diarrhoe unter Irinotecan im Sinne eines cholinergen Syndroms. Zielgerichtete Moleküle haben eine andere Pathogenese, die bislang noch nicht ausreichend verstanden wird [352]. Durch prophylaktische Maßnahmen und effektive supportive Therapiemöglichkeiten der Diarrhoen wird nicht nur die Lebensqualität der betroffenen Patient*innen verbessert, sondern auch der Erfolg der Tumorthherapie durch Verhinderung von Therapieverzögerungen bzw. -abbrüchen maßgeblich gefördert.

6.1 Klinisches Erscheinungsbild

Die Einteilung der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI) hat sich im klinischen Alltag bewährt. Vorteil dieser strikten Einteilung ist die Vergleichbarkeit des Schweregrades zwischen verschiedenen Patient*innen und die Vergleichbarkeit zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Therapieverlauf eines individuellen Patienten bzw. einer individuellen Patientin. Nachteilig daran ist, dass subjektive unangenehme Begleiterscheinungen der Diarrhoe wie Bauchkrämpfe, nächtlicher Stuhlgang, Fieber, Übelkeit, Elektrolytentgleisung, Hypovolämie, Neutropenie sowie die Dauer und das Volumen der Diarrhoe hierdurch nicht aufgeführt werden. Da diese Komplikationen aber therapieentscheidend sind, ist deren Erfassung von Bedeutung.

Tabelle 27: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 5.0)

Diarrhoe	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
	Erhöhung < 4 Stühle pro Tag über Normal- frequenz; geringer Anstieg der Stuhlmenge über die Normalmenge hinaus	Erhöhung 4 - 6 Stühle pro Tag über die Normalfrequenz hinaus; mäßiger Anstieg der Stuhlmenge über die Normalmenge hinaus	Erhöhung ≥ 7 Stühle pro Tag über die Normalfrequenz hinaus; Inkontinenz; Krankenhausein- weisung angezeigt; schwer- wiegender Anstieg der Stuhlmenge über die Normalmenge hinaus; Einschränkung der selbstversorgen den Aktivitäten des tgl. Lebens	lebens- bedrohliche Folgen; Intervention dringlich angezeigt	Tod

6.2 Diagnostik

6.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Bereits vor Beginn einer potenziell Diarrhoe-induzierenden Tumorthherapie werden in der Anamnese auch die Stuhlgewohnheiten der Patientin/ des Patienten erfasst (Baseline). Andernfalls kann im späteren Verlauf keine korrekte Einteilung des Schweregrades nach NCI-CTCAE erfolgen. Eine Aufklärung über das Risiko sowie die gegebenenfalls erforderlichen Reaktionen ist obligat. Treten Symptome auf, ist der wesentliche Schritt die Abschätzung des Schweregrades und die Erfassung komplikativer Konstellationen. Neben Dauer, Häufigkeit und Konsistenz des Stuhlgangs muss erfasst werden, ob Übelkeit und Erbrechen vorliegen und ob Trinken und Essen noch möglich sind. Hautturgor, Befeuchtung der Schleimhäute, Gewichtsverlauf, Trinkmenge, Urinfarbe und Kreislaufparameter helfen dabei, den Flüssigkeitsverlust abzuschätzen. Wichtig ist auch, die primäre Selbsttherapie der Patient*innen mitzuerfassen, um beispielsweise vorangegangene Einnahmen von Loperamid in Zeitpunkt und Dosierung abschätzen zu können. Neben der möglichen Assoziation der Diarrhoe zur Chemotherapie kommen insbesondere auch andere Medikamente wie zum Beispiel Antibiotika, nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), prophylaktische Laxantien bei Opioid-Therapie oder aber eine Übertragung von Durchfallerregern als Ursache der Diarrhoe in Frage. Hinweise auf eine entzündliche Ursache - unabhängig von der antineoplastischen Therapie - sind Fieber,

Tenesmen/Bauchschmerzen und Blutbeimengungen im Stuhl. Vielfach erscheint Patient*innen eine Assoziation zu Nahrungsmitteln naheliegend, was sich in der Praxis aber selten als ursächlich bestätigen lässt. Das Auftreten einer sekundären Laktose- oder Fruktoseintoleranz ist jedoch denkbar.

Die körperliche Untersuchung fokussiert mit der Erfassung von Druckschmerzhaftigkeit, Resistenzen, peritonitischer Reizung, Abwehrspannung und Darmgeräuschen auf das Abdomen. Puls, Blutdruck, Atemfrequenz, periphere Durchblutung, Rekapillarierungszeit, Sauerstoffsättigung sowie die Temperatur werden ebenfalls erhoben. Eine rektale Untersuchung kann ein Passage-Hindernis, wie beispielsweise harten Stuhl oder einen Tumor, erfassen, als deren Konsequenz eine „Überlaufdiarrhoe“ auftreten kann.

6.2.2 Differenzialdiagnostik

Ob Abweichungen von den bei nicht-onkologischen Patient*innen üblichen Abläufen ([DEGAM S1-Handlungsempfehlung Akuter Durchfall](#)) sinnvoll sind, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. Differenzialdiagnostische Untersuchungen sind im Wesentlichen indiziert bei besonders schweren oder anhaltenden Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe Verläufen, Steatorrhoe, Fieber, Neutropenie, Blutbeimengungen und anderen nicht zwanglos auf die Tumorthherapie zurückzuführenden Beschwerden oder Befunden sowie anamnestisch früheren Problemen bzw. stationären Aufnahmen mit Diarrhoe. Für den Bereich der Onkologie findet sich eine sehr gute und umfangreiche Übersicht bei Schmidt-Hieber et al. 2018 [\[353\]](#).

6.2.2.1 Stuhldiagnostik

Bei Patient*innen mit Diarrhoe ohne Tumorthherapie in der Vorgeschichte führen Stuhlkulturen nur in etwa 1,5 - 5 % der Fälle zu einem Erregernachweis [\[354\]](#). In einem Kollektiv mit einer hohen Wahrscheinlichkeit der medikamentösen Verursachung der Diarrhoe wird die Quote des positiven Erregernachweises eher noch niedriger sein. Andererseits wird man durch Krankheit und Therapie von einer gewissen Abwehrschwäche sowie einer höheren Wahrscheinlichkeit von Kontakten mit anderen (infektiösen) Patient*innen ausgehen müssen. In den Standardstuhlkulturen wird in der Regel auf Campylobacter, Salmonellen, Shigellen und Yersinien getestet. Bei schweren und ungeklärten Verlaufsformen sind zudem gezielte Anforderungen auf fakultativ enteropathogene Erreger (Pseudomonas spp., Aeromonas spp., toxinbildende Clostridioides perfringens-, Staphylococcus aureus- oder Klebsiella oxytoca-Stämme) sinnvoll [\[354\]](#), bei blutigen Stühlen zusätzlich die Stuhluntersuchung auf EHEC und Clostridioides difficile (als Toxinnachweis und in der Kultur). Für die Details der Diagnostik von Clostridioides-difficile-Infektionen gibt es internationale Leitlinien [\[355\]](#), [\[356\]](#). Ebenso sei auf den [RKI-Ratgeber Clostridioides difficile](#) verwiesen. Bei stark immunsupprimierten Patient*innen oder bei Patient*innen mit entsprechenden Umgebungskontakten umfasst die Untersuchung zusätzlich Noro-, Rota-, Adeno- und Astro-Viren [\[354\]](#). Chronische Durchfälle (> vier Wochen) bei Patient*innen mit therapeutisch induzierter Immunsuppression bedürfen zudem unabhängig von einer Auslandsanamnese einer Protozoen-Diagnostik (Mikrosporidiose, Kryptosporidiose, Lambliose) aus drei Stuhlproben ([RKI Ratgeber Kryptosporidiose](#)) mittels Mikroskopie nach Spezialfärbung bzw. via Antigennachweis [\[357\]](#), [\[354\]](#).

6.2.2.2 Labordiagnostik

Bei mit Fieber einhergehender Diarrhoe ist bei Tumorpatient*innen die Abnahme von Blutkulturen obligat. Ein Blutbild mit Differenzierung liefert Informationen zu verschiedenen Aspekten: Leukozytose als Entzündungsreaktion, Neutropenie als Marker für das Infektionsrisiko, Hämoglobin als Marker möglicher Hämokonzentration bzw. bestehender Blutungen sowie die Thrombopenie als Marker der Blutungsneigung. Eine unproportionale Thrombopenie kann Anlass zur Bestimmung der Fragmentozyten und EHEC-Diagnostik sein. In der klinischen Chemie sind Elektrolytbestimmungen sowie Albumin und Gesamteiweiß zur Erfassung des Elektrolyt- und Flüssigkeitsverlustes entscheidend. Die Bestimmung des CRP kann helfen, entzündliche Konstellationen zu erkennen, kann aber auch tumorbedingt erhöht sein. Harnstoff und Kreatinin erlauben abzuschätzen, ob bereits eine prärenale Einschränkung der Nierenfunktion vorliegt. Übelkeit und Änderung der Resorptionssituation kann zu einem Blutzuckerabfall führen. Schilddrüsenhormone und TSH helfen, eine Hyperthyreose, z.B. durch Kontrastmittel-Exposition, zu erkennen. Bei kritisch Kranken sind Leberfunktionsparameter obligat. Bei Patient*innen mit Hypotonie oder Tachykardie sind eine Blutgasanalyse und die Bestimmung des Laktats anzuraten.

6.2.2.3 Bildgebende Diagnostik

Unter den bildgebenden Techniken kann der Ultraschall hilfreich sein, um beispielsweise Verdickungen der Darmwand, Infektionsfoci, u.a. zu diagnostizieren. Eine Indikation zum konventionellen Röntgen des Abdomens dürfte sich nur selten ergeben. Wenn klinische Zeichen einer peritonealen Reizung vorliegen, wie Abwehrspannung und/oder Loslassschmerz, hilft eine Bildgebung, um weitere Komplikationen wie Perforation, Ileus, Enterokolitis u.a. rechtzeitig zu erfassen.

6.2.2.4 Endoskopie

Erst bei persistierenden, zunehmenden Beschwerden werden endoskopische Untersuchungen notwendig, um spezifische Ursachen der Diarrhoe zu diagnostizieren. Bei Verdacht auf eine neutropene Enterokolitis ist die Koloskopie wegen der Gefahr der Perforation dagegen selten indiziert.

6.3 Inzidenz

Die Diarrhoe ist eine häufige Nebenwirkung der Chemo- und Target-Therapie und ist abhängig vom verabreichten Arzneimittel und der Dosierung. In der untenstehenden [Tabelle 28](#) werden die Häufigkeiten der Diarrhoe aller Schweregrade und der Grade 3 - 4 einzelner Zytostatika beispielhaft aufgelistet, die in kontrollierten klinischen Studien ermittelt wurden. Die Inzidenz im klinischen Alltag variiert erheblich und wurde bislang in der Literatur nicht systematisch erfasst.

Tabelle 28: Inzidenz der Diarrhoe bei ausgewählten Chemotherapie-Regimen

Therapeutikum/ Therapieregime	Inzidenz Diarrhoe alle Grade (%)	Inzidenz Diarrhoe Grad 3-4 (%)	Literatur
Irinotecan	k.A.	31 %	[358]
IFL	k.A.	23 %	
Docetaxel	k.A.	5 %	[359]
Docetaxel mit Capecitabin	k.A.	14 %	
Bolus Fluorouracil mit Folinsäure	77 %	16 %	[360]
Infusionales Fluorouracil	55 %	5 %	
FOLFOXIRI	78 %	20 %	[361]
FOLFIRI	59 %	12 %	
FOLFIRI	k.A.	14 %	[362]
modified IFL	k.A.	19 %	
CAPIRI	k.A.	47 %	
Nanoliposomales Irinotecan mit Folinsäure plus 5-Fluorouracil	59 %	13 %	[363]
FOLFOX-4	61 %	11 %	[364]
CAPOX	65 %	20 %	
FLOT	62 %	10 %	[365]
FOLFOXIRI - Oxaliplatin, Irinotecan, Fluorouracil und Folinsäure (Leucovorin) FOLFIR - Folinsäure (Leucovorin), Fluorouracil und Irinotecan IFL - Irinotecan mit Bolus Fluorouracil und Folinsäure (Leucovorin) CAPIRI - Capecitabin und Irinotecan FLOX - Folinsäure (Leucovorin), Oxaliplatin und Bolus Fluorouracil FOLFOX - Folinsäure (Leucovorin), Fluorouracil und Oxaliplatin CAPOX - Capecitabin und Oxaliplatin k.A. - keine Angabe			

Die Inzidenz der Diarrhoe kann sich bei der Gabe von Kombinationspräparaten (beispielsweise Zytostatika und Tyrosinkinase-Inhibitor) potenzieren. In der untenstehenden [Tabelle 29](#) sind einige Target-Therapeutika aufgeführt, die bei mindestens 5 % der Studienpatient*innen eine Diarrhoe Grad 3 - 4 induziert haben.

Tabelle 29: Inzidenz der Diarrhoe ab > 5 % bei zielgerichteten Substanzen (Beispiele)

Therapeutikum/ Therapieregime	Inzidenz Diarrhoe alle Grade (%)	Inzidenz Diarrhoe Grad 3 - 4 (%)	Literatur
Abemaciclib	82 - 90 %	8 - 20 %	[366] , [367]
Afatinib	95 %	14 %	[368]
Axitinib	55 %	11 %	[369]
Bevacizumab	20 %	2 - 7 %	[370] , [371]
Bortezomib	40 %	8 %	[372]
Bosutinib	70 %	9 %	[373]
Cabozantinib	51 - 64 %	3 - 12 %	[374] , [375]
Ceritinib	k.A.	7 %	[376]
Cetuximab (mit FOLFIRI)	k.A.	16 %	[377]
Dacomitinib	k.A.	12 %	[378]
Duvelisib	51 %	13 %	[379]
Ibrutinib	50 %	6 %	[380]
Idelalisib	43 - 57 %	13 - 14 %	[381] , [382]
Ipilimumab	33 %	5 %	[383] , [384]
Lapatinib	25 %	10 %	[385]
Lenvatinib	59 %	8 %	[386]
Neratinib	83 %	24 %	[387]
Nintedanib	72 %	12 %	[388]
Panitumumab (mit FOLFIRI)	k.A.	14 %	[389]

Therapeutikum/ Therapieregime	Inzidenz Diarrhoe alle Grade (%)	Inzidenz Diarrhoe Grad 3 - 4 (%)	Literatur
Panitumumab (mit FOLFORIRI)	70 %	25 %	[390]
Pertuzumab (mit Trastuzumab)	k.A.	10 %	[391]
Regorafenib	34 %	7 %	[392]
Sacituzumab Govitecan	59 %	10 %	[293]
Sorafenib	43 - 55 %	2 - 8 %	[393] , [394] , [395]
Sunitinib	44 - 53 %	5 %	[396] , [397]
Vandetanib	74 %	10 %	[398] , [399]
Ziv-aflibercept (mit FOLFIRI)	99 %	83 %	[400]

6.4 Risikofaktoren

Das Vorliegen von Risikofaktoren kann einen Einfluss auf personalisierte Therapieentscheidungen haben, weshalb insbesondere allgemeine Risikofaktoren vor Beginn einer potenziell Diarrhoe-induzierenden Tumorthherapie zu erheben sind.

6.4.1 Allgemeine Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren, die die Inzidenz und Stärke der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe erhöhen können, zählen u.a.:

- erhöhtes Lebensalter
- reduzierter Performance-Status
- simultane Radiotherapie des Bauch-Becken-Bereichs
- vorbestehende Darmdysfunktion (z.B. Reizdarmsyndrom, Gallensäuremalabsorption, Zöliakie, chronisch entzündliche Darmerkrankung, Laktoseintoleranz)
- vorangegangene Darm-Operation mit resultierender Darmdysfunktion
- bestehende Mangelernährung oder ein erhöhtes Risiko, zu Beginn der Therapie eine Mangelernährung zu entwickeln (Body-Mass-Index $< 18 \text{ kg/m}^2$ oder $> 5 \%$ Gewichtsverlust in den vergangenen 3 Monaten)
- Stoma

6.4.2 Substanzspezifische Risikofaktoren

6.4.2.1 Irinotecan

6.4.2.1.1 UGT1A1*6 und *28-Polymorphismus, Gilbert-Syndrom

6.1	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 3	Vor Einleitung einer Irinotecan-basierten Chemotherapie ist eine Routinetestung des UGT1A1-Polymorphismus nicht erforderlich.	
	[401] , [402] , [403] , [404]	
	Starker Konsens	

SN38 ist der aktive Metabolit von Irinotecan. Der Abbau findet in der Leber u. a. über das Enzym Uridin-Diphosphat-Glucuronosyl-Transferase 1A1 (UGT1A1) statt. Genetische Polymorphismen können die Enzymfunktion beeinflussen [\[401\]](#). Beim Gilbert-Syndrom liegt ein homozygotes UGT1A1*28 Allel vor. Patient*innen mit diesem Polymorphismus haben sowohl ein erhöhtes Risiko für Hämatoxizität als auch für eine schwere Irinotecan-induzierte Diarrhoe. Dies ist insbesondere bei hohen Dosierungen (300 - 350 mg/m²) der Fall [\[402\]](#), [\[403\]](#). Eine generelle Testung aller Patient*innen vor Therapie auf UGT1A1-Polymorphismen kann nicht empfohlen werden, sollte aber im Einzelfall nach Auftreten von schwerer Toxizität vor einer weiteren Applikation von Irinotecan erwogen werden [\[404\]](#).

6.4.2.1.2 Cholinerges Syndrom

6.2	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Zur Prophylaxe des cholinergen Syndroms bei der Gabe von Irinotecan soll Atropin verabreicht werden	
	Starker Konsens	

6.4.2.2 5-Fluorouracil (5-FU) /Fluoropyrimidin

6.4.2.2.1 Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Mangel Routinetestung auf DPD-Insuffizienz

6.3	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Patient*innen sollen vor einer 5-FU-haltigen Therapie auf die vier häufigsten genetischen DPYD-Varianten getestet werden. Diese sind, bezogen auf die DPYD-Transkriptvariante 1: DPYD*2A (c.1905+1G>A; IVS14+1G>A; rs3918290) DPYD*13 (c.1679T>G; rs55886062) Polymorphismus c.2846A>T (rs67376798) HaplotypB3 (c.1236G>A; c.1129-5923C>G).	
Level of Evidence 1	[405] , [406] , [407] , [408] , [409] , [410] , [411] , [412] , [413]	
	Starker Konsens	

Die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) ist ein Abbauenzym des 5-FU. Zahlreiche beschriebene Polymorphismen im kodierenden DPYD-Gen haben Einfluss auf die Enzymaktivität und damit auf potenzielle 5-FU-/Fluoropyrimidin-Toxizität [\[407\]](#), [\[405\]](#), [\[406\]](#). Der Effekt von DPD-Polymorphismen wird durch weitere genetische Polymorphismen (z.B. MIR27A) moduliert, die ebenfalls Auswirkungen auf die 5-FU-/Fluoropyrimidin-Toxizität haben [\[408\]](#). Ein Aktivitätsmangel anderer Enzyme des 5-FU-Metabolismus wie beispielsweise der Thymidilat-Synthetase kann ebenfalls mit einem erhöhtem Risiko für Diarrhoe einhergehen [\[409\]](#), [\[410\]](#).

Meulendijks et al. (2015) untersuchten in einer Metaanalyse acht Studien (n = 7.365) auf den Zusammenhang zwischen verschiedenen Polymorphismen des DPD-Gens und schwerer ≥ 3 Grad Fluoropyrimidin-assoziiierter Toxizität bei Patient*innen unter Therapie mit Fluoropyrimidinen [\[411\]](#). Es zeigte sich eine signifikant höhere Toxizität bei den Polymorphismen DPYD c.1679T>G (RR 4,40; 95 % KI: 2,08 - 9,30; $p < 0,0001$) und c.1236G>A/HapB3 (RR 1,59; 95 % KI: 1,29 - 1,97; $p < 0,0001$), sowie bei den bereits bekannteren Varianten DPYD*2A und c.2846A>T (RR 2,85; 95 % KI: 1,75 - 4,62; $p < 0,0001$ und 3,02; 95 % KI: 2,22 - 4,10; $p < 0,0001$). Eine prospektive Studie von Deenen 2016 (n = 2.038) konnte im Vergleich zu historischen Kontrollen (n = 48) durch eine an den DPYD*2A Genotyp angepasste Dosierung das Auftreten von schweren (Grad ≥ 3) Fluoropyrimidin-assoziierten Toxizitäten deutlich verringern: von 73 % (95 % KI: 58 % - 85 %) in historischen Kontrollen auf 28 % (95 % KI: 10 % - 53 %) [\[412\]](#). Eine Dosisreduktion des 5-FU um 15 - 50 % bei Patient*innen mit DPD-Insuffizienz führte bei Launay et al. (2016) zu keinem Unterschied im klinischen Ansprechen bei ähnlicher Toxizität zwischen den Patient*innen mit DPD-Insuffizienz und Dosisreduktion (n = 15) und den Patient*innen ohne DPD-Insuffizienz (n = 44) [\[413\]](#); (CR+PR 40 % versus 43 %, stabile Erkrankung 40 % versus 37 %).

Henricks et al. (2018) fanden dagegen heraus, dass die Häufigkeit schwerer Fluoropyrimidin-Toxizität durch eine am DPYD-Genotyp orientierte Dosierung verringert werden konnte [\[414\]](#).

In dieser prospektiven Untersuchung wurden 1.103 Patient*innen auf die vier wichtigsten DPYD-Varianten DPYD*2A, c.2846A>T, c.1679T>G und c.1236G>A untersucht. Bei Vorliegen der DPD-Mutationen c.2846A>T oder c.1236G>A erfolgte eine Fluorouracil-Dosisreduktion von 25 % und bei Vorliegen der DPYD*2A oder c.1679T>G-Mutation 50%ige Dosisreduktion. Die relativen Risiken für eine schwere Toxizität wurden zwischen der Studienpopulation und einer historischen Kohorte von Trägerinnen und Trägern der DPYD-Variante verglichen, die eine auf Fluoropyrimidin basierende Therapie mit voller Dosis erhielten. Das relative Risiko für schwere Toxizität betrug 1,31 (95 % KI: 0,63 - 2,73) bei Genotyp-gesteuerter Dosierung gegenüber 2,87 (95 % KI: 2,14 - 3,86) in der historischen Kohorte für DPYD*2A-Träger*innen, keine Toxizität gegenüber 4,30 (95 % KI: 2,10 - 8,80) bei Patient*innen mit c.1679 T>G, 2,00 (95 % KI: 1,19 - 3,34) gegenüber 3,11 (95 % KI: 2,25 - 4,28) bei Patient*innen mit c.2846A>T und 1,69 (95 % KI: 1,18 - 2,42) gegenüber 1,72 (95 % KI: 1,22 - 2,42) bei Patient*innen mit c.1236G>A.

Insbesondere diese Ergebnisse führten dazu, dass die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) im April 2020 die Empfehlung ausgesprochen hat, alle Patient*innen vor einer systemischen Therapie mit 5-FU, Capecitabin und Tegafur auf einen DPD-Mangel zu testen. Viele europäische medizinische Fachgesellschaften haben diese Empfehlung aufgenommen. Die Empfehlung wurde in die Fachinformationen der betroffenen Arzneimittel aufgenommen.

Das Ergebnis der genetischen Analyse ist Basis eines differenzierten, Risiko-adaptierten Algorithmus mit Empfehlungen zur Therapie mit FU-haltigen Arzneimitteln. Die Umsetzung der Therapieempfehlungen erfolgt unter Berücksichtigung der individuellen Erkrankungssituation und der möglicherweise vorhandenen Therapiealternativen.

Die Testung muss qualitätsgesichert durchgeführt werden. Das Ergebnis liegt i.d.R. innerhalb einer Woche vor. Es ist prädiktiv für die Durchführung der geplanten Chemotherapie und damit obligater Bestandteil der personalisierten Therapieplanung.

Die genetische Analyse kann durch therapeutisches Drug Monitoring ergänzt werden. Eine weitere Alternative zur genetischen Analyse ist der prätherapeutische Nachweis von Uracil im Plasma bzw. die Bestimmung der DPD-Aktivität in Leukozyten. Die Datenbasis für dieses Vorgehen ist allerdings schmaler als für die DPD-Gendiagnostik.

Zur Auswertung der genetischen Ergebnisse werden die vom Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) definierten Aktivitätswerte der Mutationen herangezogen (siehe nachfolgende Tabellen: [Tabelle 30](#) und [Tabelle 31](#)) [\[415\]](#)

Tabelle 30: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) definierte Aktivitätswerte der Mutationen des DPD-Gens

Mutation	Aktivitätswert
(c.1905+1 G>A)	0,0
(c.1679T>G)	0,0
(c.1236G>A)	0,5
(c.2846A>T)	0,5

Basierend auf dem Mutationsstatus des DPYD-Gens und der Summe der Aktivitätswerte hat das CPIC ein Scoring-System mit Dosierungsempfehlungen von 5-FU-haltigen Medikamenten erstellt.

Tabelle 31: Scoring-System Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) basierend auf dem Mutationsstatus des DPD Gens

Score	Metabolisierung	Dosis
2,0	normal	100 %
1,0 und 1,5	intermediär	50 %
0,5	schlecht	25 %
0,0	schlecht	0 %; alternative Therapie

6.5 Prophylaxe der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe

Zur Prophylaxe der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe wurden Studien mit verschiedenen Medikamenten durchgeführt, wobei selten mehr als eine Studie zu einer spezifischen Substanz publiziert ist. Darüber hinaus sind die von den Autor*innen gewählten Outcome-Parameter i.d.R. nicht einheitlich und vergleichbar. Zur Einteilung der Diarrhoe nach Schweregrad wurde beispielsweise sowohl das Grading nach NCI-CTCAE als auch nach den WHO-Kriterien angewandt. Um die Ergebnisse der Studien besser abbilden zu können, wurde ein Diarrhoe-Score berechnet. Der Diarrhoe-Score ist der Mittelwert des jeweils höchsten pro Person aufgetretenen Diarrhoe-Grades innerhalb einer Studienpopulation.

Die Ergebnisse der dargestellten Studien beziehen sich zu einem großen Teil auf die spät einsetzende Irinotecan-induzierte Diarrhoe. Eine sichere Übertragung der Studienergebnisse auf andere Substanzen, insbesondere der zielgerichteten Therapien, ist somit fraglich.

6.5.1 Medikamentöse Prophylaxe

6.4	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Level of Evidence 1	Der Nutzen einer medikamentösen Prophylaxe als Standardvorgehen ist für kein Tumortherapieregime belegt.	
	[416] , [417] , [418] , [419] , [420] , [421] , [422] , [423] , [424] , [425] , [426] , [427] , [428] , [429] , [430] , [431] , [432]	
	Starker Konsens	

Eine generelle Empfehlung zur medikamentösen Prophylaxe der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe kann anhand der aktuellen Datenlage nicht gegeben werden, auch wenn bei einzelnen Studien eine prophylaktische Gabe von Antidiarrhoika zu einer besseren Verträglichkeit der antitumorösen Therapie führt [\[433\]](#).

Die einzelnen, in wenigen Studien geprüften Medikamente und Substanzen, die nicht zur medikamentösen Prophylaxe geeignet sind, bzw. für die aufgrund unzureichender Datenlage keine Empfehlung ausgesprochen werden kann, sind in der folgenden Tabelle in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt.

Tabelle 32: Übersicht Substanzen und Medikamente, die nicht zur medikamentösen Prophylaxe der Diarrhoe empfohlen werden und Substanzen, für die keine Empfehlung ausgesprochen werden kann

Substanz	Level of Evidence	Literatur
Substanzen und Medikamente, die zur Prophylaxe der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe nicht empfohlen werden		
AGI004 (Mecamylamin)	1	[419]
Budesonid	2	[425]
Calciumaluminosilicat (CASAD, Heilerde)	1	[434]
Cyclosporin A	2	[427] , [435]
Glutamin	2	[417] , [423] , [418] , [420] , [429] , [430] , [426] , [436] , [437] , [438]
Natriumhydrogencarbonat	2	[431]
Neomycin	1	[421]

Substanz	Level of Evidence	Literatur
Octreotid LAR	1	[422]
Palifermin	2	[439] , [440]
Racecadotril	2	[432]
Transforming growth factor beta 2 (TGF-beta2)	3	[416]
Substanzen und Medikamente, für die zur Prophylaxe der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe keine Empfehlung ausgesprochen werden kann		
Lafutidin	2	[441]
Traditionelle Chinesische Medizin (TCM)		

AGI004 (Mecamylamin)

AGI004 ist ein Perkutanpflaster mit dem Wirkstoff Mecamylamin. Als selektiver Antagonist enterischer Neuronen wirkt es hypotensiv und hemmt die Darmmotilität. Zum präventiven Einsatz von AGI004 bei Patient*innen mit Chemotherapie-induzierter Diarrhoe und Tumoren unterschiedlicher Genese wurde eine randomisierte Studie von Coyle et al. 2013 ausgewertet [\[419\]](#). Patient*innen mit Studienmedikation hatten hinsichtlich des Auftretens akuter Diarrhoe (OR: 2,21; 95 % KI: 1,07 - 4,55) und des Therapieansprechens (OR: 1,49; 95 % KI: 0,73 - 3,04) keinen signifikanten Vorteil gegenüber Patient*innen der Placebogruppe, ebenso unterschied sich die Verwendung von Loperamid als Rescue in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander (OR: 0,65; 95 % KI: 0,31 - 1,37).

Budesonid

Budesonid ist ein synthetisches Glukokortikoid, welches oral verabreicht wird. Es wirkt topisch im Darm, wo es die Funktion der Darmmukosa wiederherstellt und die Absorption von Flüssigkeit begünstigt. Es wird zur Therapie inflammatorischer Darmerkrankungen angewendet. Zum Einsatz von Budesonid zur Prävention der Irinotecan-induzierten verzögerten Diarrhoe bei Patient*innen mit fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom wurde eine Studie von Karthaus et al. ausgewertet [\[425\]](#). Diese randomisierte Studie schließt 56 Patient*innen ein, von denen 27 mit Budesonid und 29 in einer Kontrollgruppe behandelt wurden. Es konnte ein geringer, aber nicht signifikanter Vorteil des präventiven Einsatzes von Budesonid versus Placebo nachgewiesen werden (OR: 0,49; 95 % KI: 0,17 - 1,43). In der CONTROL-Studie, einer Phase-II-Studie zur prophylaktischen antidiarrhoischen Therapie mit Loperamid bzw. Loperamid plus Budesonid zur adjuvanten Therapie des Her2-positiven Mammakarzinoms mit Neratinib, hatte die Kombination von Loperamid plus

Budesonid keinen zusätzlichen Nutzen zum Loperamid (Grad 3 Diarrhoe Loperamid 31 % versus Loperamid/ Budesonid 28 %) [433].

Calciumaluminosilicat (Calcium aluminosilicate clay, CASAD, Heilerde)

Calciumaluminosilicat wird zur Bindung von Gift- und Bitterstoffen verwendet. Es wird unter anderem zur Abschwächung einer Aflatoxin-Vergiftung eingesetzt, da es im Gastrointestinaltrakt an die Dicarboxylgruppe des Aflatoxins bindet. Da der toxische Irinotecan-Metabolit SN38 ebenfalls eine Dicarboxylgruppe besitzt, lag die Vermutung nahe, dass die orale Gabe von Calciumaluminosilicat möglicherweise das Auftreten Irinotecan-induzierter Diarrhoen verhindert oder dessen Schwere reduziert. Zur Prävention der Irinotecan-induzierten Diarrhoe durch Gabe von Calciumaluminosilicat bei Patient*innen mit metastasierendem kolorektalen Karzinom wurde eine Studie von Kee et al. ausgewertet (n = 94), in welcher 49 Personen mit Calciumaluminosilicat behandelt wurden [434]. Bezüglich der Inzidenz der Diarrhoe konnte ein geringer, aber nicht signifikanter Vorteil für die Interventionsgruppe festgestellt werden (OR: 0,61; 95 % KI: 0,25 - 1,50). Weitere Studien bleiben abzuwarten.

Cyclosporin A

Das Immunsuppressivum Cyclosporin A wirkt über die Bindung und Hemmung der kanalikulären Transportproteine der Leber, ABCC2 (ATP-binding cassette subfamily C member 2) und ABCB1 (ATP-binding cassette subfamily B member 1), die für den Transport von Irinotecan und dessen Stoffwechselprodukten SN38 und SN38G zuständig sind. In einer präklinischen Untersuchung konnte die Hemmung der biliären Irinotecan-Sekretion nachgewiesen werden [442]. Freies SN38 ist enterotoxisch und gilt als Ursache der Irinotecan-induzierten Diarrhoe. Durch Hemmung des biliären Transports sollte die Toxizität verringert werden. Zum präventiven Einsatz von Cyclosporin A bei Irinotecan-induzierter Diarrhoe bei Patient*innen mit kolorektalem Karzinom wurde eine Studie von Middleton 2013 ausgewertet [427]. Die Studie schließt 672 Patient*innen ein, von denen 331 mit Cyclosporin behandelt wurden. Die Interventions- und Kontrollgruppe unterschieden sich weder in der Anzahl an Patient*innen mit Diarrhoe Grad 2 (OR: 0,84; 95 % KI: 0,58 - 1,20) noch mit Diarrhoe Grad 3 und 4 (0,89; 95 % KI: 0,58 - 1,39). Im Tierversuch konnte zudem gezeigt werden, dass eine Behandlung mit Cyclosporin A die systemische Exposition und Toxizität von SN-38 durch Hemmung des UGT1A1-Enzyms erhöhen könnte [435].

Glutamin

Die Aminosäure Glutamin stellt für Zellen mit hoher Umsatzrate, wie etwa Enterozyten, einen Hauptenergieträger dar und ist unter anderem für die Integrität des Darmes verantwortlich. Zum Einsatz von oral verabreichtem Glutamin zur Reduktion der Dauer der Chemotherapie-induzierten Diarrhoe wurden sechs randomisierte Studien unterschiedlichster methodischer Qualität ausgewertet, die insgesamt 278 Patient*innen einschlossen [423], [417], [418], [420], [436], [437]. Alle Studien waren placebokontrolliert. Zwischen Interventions- und Placebogruppe ist in vier Studien eine nicht signifikante Reduktion der Dauer der Diarrhoe zu verzeichnen (MD -0,44; 95 % KI: -1,56 - 0,68). Rotovnik Kozjek et al. untersuchten vergleichsweise hohe orale Glutamindosen (0,4 g/kg/d) während einer fünfwöchigen Radiochemotherapie und konnten keine Wirkung auf Inzidenz und Schweregrad der Therapie-assoziierten Diarrhoe beobachten [436]. Die Studien von Pytlik 2002 und Sornsuvit 2008 untersuchten den Einsatz von parenteral verabreichtem Glutamin zur

Reduktion der Dauer der Diarrhoe. Hier wurde eine nichtsignifikante Reduktion in der Interventionsgruppe ersichtlich (MD: -0,68; 95 % KI: -2,72 - 1,36) [429], [430]. In einer Metaanalyse von Sun et al. wurde ein positiver Effekt von Glutamin auf die Dauer der Diarrhoe postuliert [443]. Diese widersprüchliche Aussage ist das Ergebnis methodischer Mängel bei der Interpretation der zugrunde liegenden Daten der Metaanalyse. Eine neuere Studie untersuchte den Effekt von Glutamin versus Placebo auf den Schweregrad der Diarrhoe nach zwei, vier und sechs Zyklen mFOLFOX-6 bei 44 Patient*innen mit kolorektalem Karzinom [437]. Es zeigte sich nach vier und sechs Zyklen mFOLFOX-6 ein deutlicher signifikanter Unterschied der Grad 3 und 4 Diarrhoen zugunsten des Glutamins. Angemerkt werden muss, dass die Patient*innen in der Glutamin-Gruppe deutlich jünger waren als in der Placebogruppe und die Rate an Grad 3 und 4 Diarrhoen in der Placebogruppe mit bis zu 41 % ungewöhnlich hoch war. Ebenfalls muss in Betracht gezogen werden, dass maligne Zellen eine erhöhte Glutamin-Aufnahme zeigen und der Glutamin-Stoffwechsel Treiber des Tricarbonsäurezyklus, der Nukleotid- und Fettsäurebiosynthese sowie des Redox-Gleichgewichts in Krebszellen ist [438].

Natriumhydrogencarbonat

Durch die orale Gabe von Natriumhydrogencarbonat (NaHCO_3) wird der pH-Wert des Stuhls erhöht [444]. Die Hypothese der Wirksamkeit lautet, dass durch Alkalisierung des Stuhls der toxische Irinotecan-Metabolit SN38 im Darmlumen in seine weniger toxische Carboxylform umgewandelt wird und so das Auftreten der verzögerten Diarrhoe nach Irinotecan-Gabe abgeschwächt bzw. verhindert wird. Zur Prävention der Irinotecan-induzierten Diarrhoe bei Patient*innen mit kolorektalem Karzinom wurde eine Open-label Cross-over-Studie von Tamura et al. ausgewertet (n = 10) [431]. Patient*innen der Interventionsgruppe wiesen einen nicht signifikant geringeren Diarrhoe-Score im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (MD: -0,60; 95 % KI: -1,70 - 0,50).

Neomycin

Bakterielle β -Glucuronidasen reaktivieren den inaktiven Irinotecan-Metaboliten SN38G im Darmlumen zum toxischen Metaboliten SN38, der letztendlich für die Entstehung der verzögerten Diarrhoe nach Irinotecan-Gabe verantwortlich gemacht wird. Die Annahme der Wirksamkeit durch die präventive Gabe des Antibiotikums Neomycin war, dass β -Glucuronidase produzierende Bakterien gehemmt werden. Zur Prävention der Irinotecan-induzierten Diarrhoe bei Patient*innen mit soliden Tumoren wurde eine Studie von de Jong 2006 mit 62 Teilnehmenden ausgewertet, von denen 28 in der Neomycingruppe behandelt wurden [421]. Patient*innen der Interventionsgruppe entwickelten nicht signifikant häufiger eine Diarrhoe Grad 2 (OR: 1,87; 95 % KI: 0,56 - 6,22) bzw. seltener eine Grad 3 Diarrhoe (OR: 0,45; 95 % KI: 0,14 - 1,52), was zu einem nicht signifikant geringeren Diarrhoe-Score der Neomycingruppe führte (MD: -0,27; 95 % KI: -0,76 - 0,22).

Octreotid LAR

Das Somatostatin-Analogon Octreotid gilt als effektive Behandlung der Chemotherapie-induzierten Diarrhoe. Zum präventiven Einsatz von Octreotid LAR bei Patient*innen mit kolorektalem Karzinom wurde eine Studie von Hoff et al. 2014 ausgewertet [422]. Diese Open-label Studie schließt 139 Personen ein, von denen 68 mit Octreotid behandelt wurden. Zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wurde bezüglich der Inzidenz der Diarrhoe (OR: 0,87; 95 % KI: 0,39 - 1,94), der Gesamtzahl an stattgehabten Diarrhoe-Episoden (OR: 1,20; 95 % KI: -6,16 - 8,56), sowie des

berechneten Diarrhoe-Scores (MD: -0,03; 95 % KI: -0,33 - 0,27) kein signifikanter Unterschied festgestellt. Anzumerken ist, dass für die Berechnung des Diarrhoe-Scores nur die Patient*innen mit stattgehabter Diarrhoe berücksichtigt wurden.

Racecadotril

Racecadotril ist ein Enkephalinase-Inhibitor und stoppt den endogenen Enkephalin-Abbau. Enkephaline wirken als endogene Opiode im Gastrointestinaltrakt antisekretorisch. Durch Gabe von Racecadotril sollte die Halbwertszeit der Enkephaline erhöht und dadurch die Sekretion erniedrigt werden. Seit 2008 ist Racecadotril in Deutschland zur Behandlung der akuten Diarrhoe bei Erwachsenen und seit 2004 bei Kindern und Säuglingen zugelassen. Zur Prävention der Irinotecan-induzierten verzögerten Diarrhoe mit Racecadotril bei Patient*innen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom wurde eine Studie von Ychou 2000 ausgewertet. Die Open-label Studie schließt 136 Personen ein, von denen 66 mit Racecadotril behandelt wurden [432]. Die Anzahl an Patient*innen in der Interventionsgruppe mit Diarrhoe Grad 2 (OR: 1,29; 95 % KI: 0,62 - 2,62), Grad 3 (OR: 0,82; 95 % KI: 0,4 - 1,64), Grad 4 (OR: 1,03; 95 % KI: 0,20 - 5,30), Grad 3 und 4 (OR: 0,83; 95 % KI: 0,42 - 1,64) sowie dem berechneten Diarrhoe-Score (MD: 0,01; 95 % KI: -0,38 - 0,40) unterschied sich nicht signifikant von den Ergebnissen der Kontrollgruppe.

Transforming growth factor beta 2 (TGF-β2)

Der Transforming growth factor beta (TGF-β) ist ein bioaktives Polypeptid mit Auswirkungen auf Zellwachstum und -differenzierung. Natürlicherweise kommt er im menschlichen Körper und der Muttermilch sowie in Kuhmilch vor [445]. TGF-β2 findet als Beimischung zu Sonden- und Trinknahrung im Rahmen der Therapie entzündlicher Darmerkrankungen bei Kindern bereits Anwendung [446]. Zum präventiven Einsatz von TGF-β2 bei Patient*innen mit kolorektalem Karzinom und 5-FU-haltiger Chemotherapie wurde eine randomisierte Studie von Antoun et al. ausgewertet (n = 13, davon neun Patient*innen mit TGF-β2) [416].

Die Inzidenz der 5-Fluorouracil-induzierten Diarrhoe bei Patient*innen der Interventionsgruppe war nicht signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (OR: 0,27; 95 % KI: 0,02 - 3,65).

Lafutidin

Die Kombination aus Tegafur, Gimeracil - einem Hemmer der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase/DPD - und Kaliumoxonat (Oteracil) wird unter dem Handelsnamen Teysono® vertrieben und ist indiziert für die Behandlung fortgeschrittener Karzinome von Magen und Kolorektum. Als unerwünschte Wirkung tritt bei mehr als 10 % der behandelten Patient*innen eine Diarrhoe auf. Der Histamin H2-Rezeptorantagonist Lafutidin reduziert die Säureproduktion des Magens sowie 5-Fluorouracil-induzierte Mukosaschäden und stärkt die mukosale Barriere der Magenschleimhaut beim Menschen. In einer kleinen randomisierten japanischen Machbarkeitsstudie (n = 22) zeigte der Einsatz von Lafutidin bei kurativ operierten Patient*innen mit Magenkarzinom parallel zu einer adjuvanten Therapie mit Teysono® eine signifikante Verminderung der Diarrhoeinzidenz von 10 von 12 Patient*innen (Kontrollarm) auf 1 von 10 Patient*innen (Verumarm) (p = 0,002) [441].

Leider wurden bislang keine Folgestudien veröffentlicht.

Für Lafutidin ist keine Empfehlung möglich, da die oben beschriebene Studie eine isolierte Beobachtung in einer kleinen Patient*innengruppe darstellt. Die Kombination Tegafur, Gimeracil und Oteracil ist in Deutschland nicht zugelassen.

Traditionelle Chinesische Medizin (TCM)

Der Einsatz chinesischer Kräutermedizin wurde bereits in der S3-Leitlinie „kolorektales Karzinom“ bewertet: "In pflanzlichen Präparaten aus Asien im Kontext der traditionellen chinesischen Medizin und des Ayurveda wurden wiederholt Beimengungen aus Schwermetallen, Pestiziden und medizinischen Substanzen wie Corticoide und Coumarine gefunden. Der Einsatz ist bei fehlendem Nutznachweis nicht empfehlenswert." [447]. Bei der de novo Recherche zur TCM wurden erwartungsgemäß viele Publikationen, darunter auch RCTs gefunden. Der Volltext war jedoch häufig nur in chinesischer Sprache verfügbar. Eine systematische Aufarbeitung der Literatur war daher nicht möglich, weshalb zum Themenfeld der TCM keine Empfehlungen existieren.

6.5.1.1 Synbiotika und Probiotika

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.	
Level of Evidence 2	[428], [448], [449]	
	Starker Konsens	

Als Synbiotikum wird eine Kombination aus Probiotikum – einer Zubereitung lebensfähiger Mikroorganismen - und Präbiotikum – der Nahrungsgrundlage für Darmbakterien, häufig nicht-verdaubare Kohlenhydrate - bezeichnet. Der Einsatz von Probiotika in der Therapie der akuten Diarrhoe bei Kindern [450] und bei Antibiotika-assoziierten Diarrhoe [451] gilt als erfolgversprechend, ebenso wie der Einsatz des Präbiotikums Guarkernmehl in der Therapie der akuten Diarrhoe bei Kindern [452]. Zum Einsatz von Synbiotika zur Prävention der 5-FU-induzierten Diarrhoe bei Patient*innen mit kolorektalem Karzinom wurde eine Studie von Osterlund 2007 ausgewertet [428]. Die nicht-verblindete Studie schließt 150 Patient*innen ein, von denen 97 in der Synbiotikagruppe behandelt wurden. Patient*innen der Interventionsgruppe litten im Vergleich zur Kontrollgruppe weniger häufig unter Diarrhoen der Schweregrade 3 und 4 (OR: 0,47; 95 % KI: 0,22 - 0,98). Die Gabe von Probiotika wird als seltener Grund für das Auftreten einer Sepsis gesehen [453]. Patient*innen mit entsprechendem Risikoprofil, insbesondere immunsupprimierte Personen, sollten daher nicht mit Probiotika therapiert werden. Für die Diarrhoe in anderen Kontexten, wie zum Beispiel der Antibiotika-assoziierten Diarrhoe und Clostridium-difficile-Infektionen, sind nach zunächst tendenziell eher positiven Metaanalysen [454], [455] die Empfehlungen eher wieder zurückhaltender geworden, nachdem eine sehr große randomisierte Studie [456] keinen Nutzen zeigen konnte. Inwiefern diese Ergebnisse auf die Tumorthherapie-induzierte Diarrhoe übertragbar

sind, ist nicht klar. Schließlich zeigten Wardill et al. in einer Metaanalyse aus sieben Studien der Jahre 2000 - 2017 mit 1.091 Patient*innen, dass Probiotika, welche zusätzlich zu einer Krebstherapie (zytotoxisch, zielgerichtet oder Immuntherapie) verabreicht wurden, im Vergleich zu Placebo die Inzidenz der Diarrhoe oder schwerer CTCAE Grad 3 Diarrhoe nicht vermeiden oder reduzieren konnten [\[449\]](#).

6.6 Therapie der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe

Die Therapie der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe orientiert sich im Wesentlichen an den Empfehlungen zur Therapie der Chemotherapie-induzierten Diarrhoe (CID). Aufgrund mangelnder Evidenz kann zur Therapie der durch zielgerichtete Substanzen ausgelösten Diarrhoe keine differenzierte Empfehlung gegeben werden. In der Regel wird aber analog der CID vorgegangen. Dosisreduktionen sollten individuell und unter Beachtung der Fachinformation erfolgen.

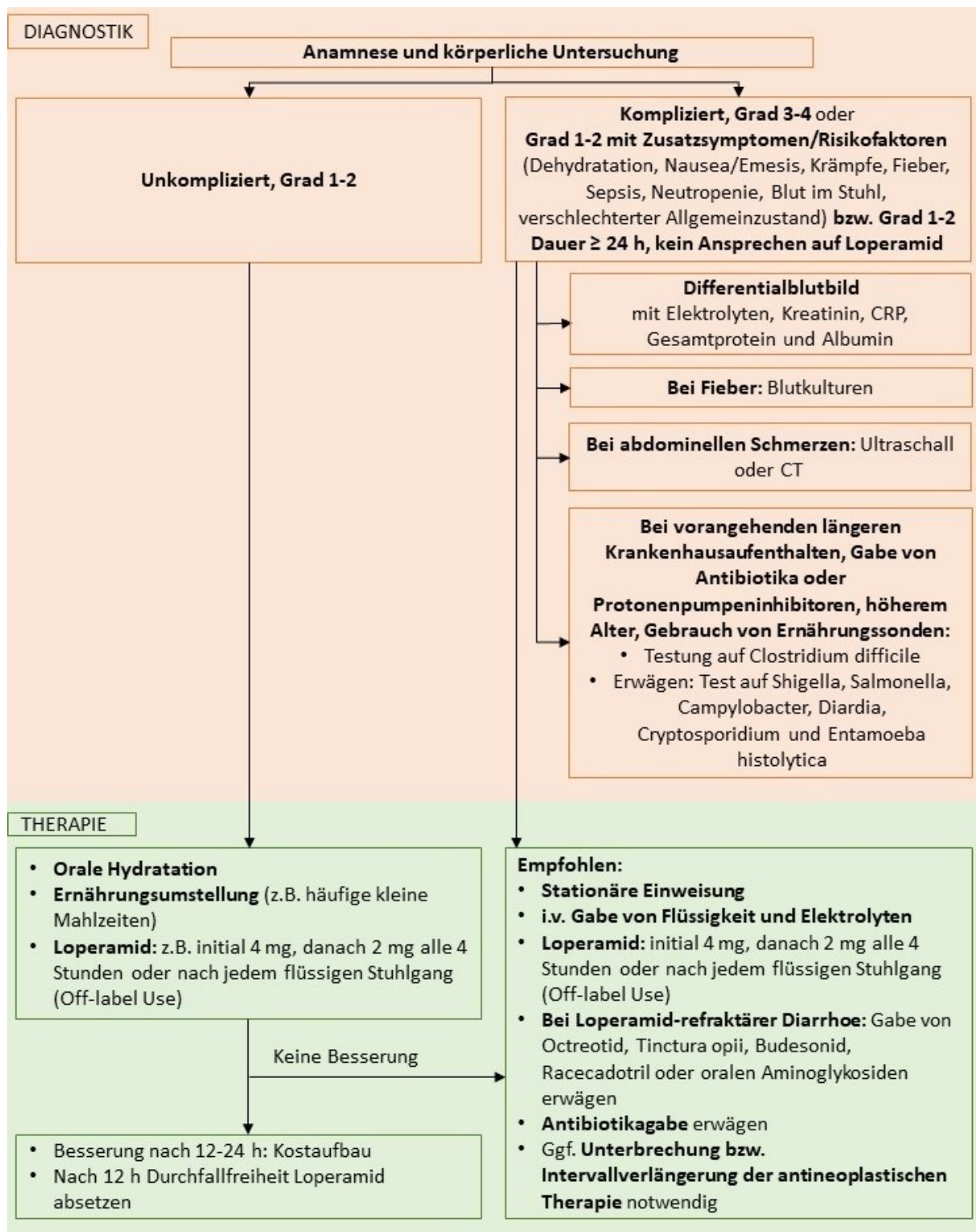


Abbildung 4: Algorithmus zur Diagnostik und Therapie der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe

modifiziert nach Benson 2004 [457] und ESMO 2018 [458]

Zu den ersten nicht-pharmakologischen Maßnahmen gehören das Vermeiden von Nahrungsmitteln, die den Durchfall verschlimmern könnten, und eine aggressive orale Rehydrierung mit wasser-, salz- und zuckerhaltigen Flüssigkeiten.

Bei persistierender Diarrhoe über 24 - 48 Stunden nach Erstdiagnose ist die intravenöse Rehydrierung mit isotoner Elektrolytlösung angeraten. Folgende erweiterte Diagnostik steht zur Verfügung (siehe [Kapitel 6.2.2](#)):

Verschlechtert sich die Diarrhoe trotz Loperamid-Gabe auf Grad 3 oder 4 oder kommt bei Patient*innen mit Diarrhoe Grad 1 oder 2 ein weiterer Risikofaktor hinzu, wie z.B. abdominelle Krämpfe, Übelkeit/Erbrechen, reduzierter Allgemeinzustand, Fieber, Sepsis, Neutropenie, offene Blutungen, Dehydratation, ist die Hospitalisierung obligat. Spätestens jetzt ist die weiterführende Diagnostik (s.o.) unerlässlich. Bis zum Abklingen der Symptomatik wird die Gabe von Tumortheraeutika ausgesetzt. Für folgende Zyklen ist die Überprüfung der Chemotherapie-Dosis angeraten.

6.6.1 Medikamentöse Therapie

6.6.1.1 Loperamid

6.6	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Bei unkomplizierten Diarrhoen (Grad 1 und 2 ohne Risikokonstellation) soll die erste Therapie der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe mit Loperamid erfolgen.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

Loperamid ist ein lokal im Darm wirksames Opioid, welches zur Verlangsamung der Darmperistaltik und zu verminderter Sekretion beiträgt. Es hat sich als Standardtherapie jeglicher Tumorthherapie-induzierter Diarrhoe im klinischen Alltag etabliert. Qualitativ hochwertige RCTs liegen jedoch nicht vor.

Anmerkung: Die empfohlene Dosierung von initial 4 mg gefolgt von 2 mg alle 2 - 4 Stunden überschreitet die Dosis gemäß Fachinformation, darauf sind die Patient*innen hinzuweisen.

In der Drug Safety Mail 2016-19 der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft vom 8.6.2016 wird vor schwerwiegenden kardialen Ereignissen/ Herzrhythmusstörungen bei Einnahme von Loperamid in höheren Dosierungen als empfohlen gewarnt z.B. im Zusammenhang mit Fehlgebrauch oder Missbrauch. Dabei trat die Mehrzahl der berichteten kardialen Ereignisse bei Personen auf, die bewusst hohe Dosen von Loperamid eingenommen haben, entweder gegen Entzugssymptome eines Opioidmissbrauchs oder um ein Euphoriegefühl zu induzieren. Bei anderweitig nicht erklärbaren kardialen Ereignissen wie QT-Verlängerung, Torsades de Pointes, anderen ventrikulären Arrhythmien, Synkopen oder Herzstillstand sollte die Einnahme von Loperamid als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden (AkdÄ 2016, <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-about-serious-heart-problems-high-doses-antidiarrheal>).

In einem systematischen Review von 13 Berichten mit insgesamt 19 Patient*innen wurden im Zusammenhang mit Fehlgebrauch oder Missbrauch bei 12 Personen Synkopen sowie Herzrhythmusstörungen und in einem Fall Herzstillstand berichtet. Hierunter nahmen drei Personen gleichzeitig Cimetidin ein, das als Hemmstoff der Cytochrom P-Enzyme 3A4 und 2C8 einen Einfluss auf die Metabolisierung von Loperamid nimmt und dessen Plasmakonzentrationen erhöhen kann [\[459\]](#).

6.6.1.2 Octreotid

6.7	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei initial schweren Diarrhoen (ab Grad 3), die einer stationären Aufnahme bedürfen, kann die Therapie der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe mit Loperamid in Kombination mit Octreotid erwogen werden (OFF-LABEL).	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

Das kurz wirksame Somatostatin-Analogon Octreotid ist in Deutschland zur Behandlung von funktionell aktiven neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltraktes und der Akromegalie zugelassen. Die Verwendung als Antidiarrhoikum geschieht außerhalb der Zulassung (OFF-LABEL). Es wird subkutan verabreicht und wirkt über eine Verringerung der intestinalen Motilität sowie über eine Reduktion der Magen-Darm Sekretion [\[460\]](#).

Zur Therapie der Chemotherapie-induzierten Diarrhoe wurden vier Studien ausgewertet, die die Behandlung Octreotid versus Loperamid vergleichen. Hinsichtlich der „Complete Treatment Response“, definiert als komplettes Ansprechen nach Gabe der Medikation, konnten die Studien von Cascinu 1993, Gebbia 1993 und Nikou 1994 in die Auswertung aufgenommen werden [\[461\]](#), [\[462\]](#), [\[463\]](#). Patient*innen, die Octreotid erhielten, hatten ein signifikant besseres Therapieansprechen als Patient*innen, die Loperamid erhielten (OR: 20,90; 95 % KI: 6,21 - 70,26).

Geller et al. hingegen definierten das Therapieansprechen als „Major Response“, eine Besserung der Diarrhoe um ≥ 50 % des ursprünglichen Stuhl-Volumens [\[464\]](#). Hier hatten Patient*innen, die Loperamid erhielten, ein signifikant höheres Therapieansprechen als Patient*innen, die Octreotid erhielten (OR: 0,10; 95 % KI: 0,01 - 0,98). In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass in dieser Studie das Octreotid mit 150 µg Octreotid in 250 ml Kochsalzlösung i.v./24 h deutlich geringer dosiert war als die Dosierungen der anderen Studien, in denen Octreotid bis zu 500 µg t.i.d. bis zur kompletten Remission verabreicht wurde [\[462\]](#).

Zur Therapie der Cisplatin-induzierten Diarrhoe mit Octreotid wurde eine placebokontrollierte Studie von Cascinu 1994 ausgewertet [\[465\]](#). Die Studie schließt 43 Patient*innen mit Tumoren unterschiedlicher Genese ein, die nach einer Cisplatin-Gabe unter Diarrhoe litten. Im folgenden Zyklus wurden die Patient*innen randomisiert, um Octreotid oder Placebo zu erhalten. Die Inzidenz der Diarrhoe war

in der Interventionsgruppe signifikant niedriger als in der Placebogruppe (OR: 0,02; 95 % KI: 0,00 - 0,14).

Insgesamt stellt sich die Studienlage uneinheitlich dar, sodass eine klare evidenzbasierte Empfehlung nicht möglich ist und deswegen ein Expert*innenkonsens erfolgt. Die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) empfiehlt die initiale Gabe von Loperamid. Bei starker bis schwerer Diarrhoe oder bei therapierefraktärer Diarrhoe mit Loperamid über 48 Stunden stellt die Gabe von Octreotid s.c. dreimal täglich die Zweitlinientherapie dar [353].

6.6.1.3 Anticholinerge Substanzen (z.B. Atropin)

6.8	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei Auftreten eines akuten cholinergen Syndroms unter Irinotecan-Gabe (definiert als früh einsetzende Diarrhoe und andere Anzeichen und Symptome wie Schwitzen, Bauchkrämpfe, Myosis und erhöhter Speichelfluss) sollte Atropinsulfat (250 µg subkutan), falls klinisch nicht kontraindiziert, verabreicht werden.	
	Starker Konsens	

Zur Behandlung der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe mit anticholinergen Substanzen existieren keine randomisierten therapeutischen Interventionsstudien.

Nach intravenöser Applikation von Irinotecan tritt bei etwa 9 % der Patient*innen innerhalb von 24 Stunden ein cholinerges Syndrom auf [466]. Zu den Symptomen zählen abdominelle Krämpfe, Erbrechen, verstärkte Schweißbildung, Bradykardie und wässrige Diarrhoe.

6.6.2 Medikamentöse Interventionen bei schwierigen Verläufen

Tritt bei Patient*innen mit Diarrhoe Grad 1 und 2 innerhalb von 12 - 24 Stunden nach Loperamid-Gabe (initial 4 mg, danach 2 mg alle vier Stunden) keine Besserung der Symptomatik ein, ist eine Steigerung der Loperamid-Dosierung auf 2 mg alle zwei Stunden möglich. Zu den weiteren medikamentösen Optionen zählen - neben Octreotid – Tinctura opii, Budesonid und Racecadotril. Es existiert kein etablierter Behandlungsalgorithmus. Sämtliche Empfehlungen sind daher nicht evidenzbasiert und entsprechen ausschließlich klinischen Erfahrungen.

6.9	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei der unter Loperamid-refraktären Diarrhoe kann zusätzlich zum Elektrolyt- und Flüssigkeitsausgleich eines der folgenden Medikamente eingesetzt werden: • Octreotid Dosisescalation bis 500 µg s.c. 3x täglich (OFF-LABEL) • Tinctura opii (5 – 15 Trpf., 3 – 4 x täglich) • Budesonid (9 mg 1 x täglich) (OFF-LABEL) • Racecadotril (100 mg 3 x täglich)	
	Starker Konsens	

Zu den im Folgenden dargestellten Medikamenten existieren keine randomisierten therapeutischen Interventionsstudien. Die Empfehlung wurde daher im Expert*innenkonsens formuliert.

Tinctura Opii

Die Anwendung von Tinctura opii zur Behandlung von höhergradigen Durchfällen ist klinisch etabliert. Die primäre Wirksubstanz der Tinctura opii ist das Morphin (1 %). Die Dosis ist individuell festzulegen, zu Beginn werden üblicherweise 5 - 10 Tropfen alle 3 - 4 Stunden verabreicht.

Budesonid

Zur Behandlung der immunassoziierten Diarrhoe unter Therapie mit Idelalisib, kann entsprechend einer Expert*innenpanel-Empfehlung Budesonid eingesetzt werden [\[467\]](#).

Racecadotril

Der Wirkmechanismus ist in [Kapitel 6.5.1](#) dargestellt.

Antibiotika

Wenn ein gesicherter Erregernachweis vorliegt, sei an dieser Stelle auf die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) Gastrointestinale Komplikationen (Schwerpunkt: Diarrhoe und Colitis) bei Patient*innen mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen [\[353\]](#) verwiesen. In dieser Leitlinie werden auch Empfehlungen zu Therapie und Management der infektiösen Diarrhoe gegeben.

6.6.3 Fäkaler Mikrobiomtransfer

Der fäkale Mikrobiomtransfer bezeichnet die Übertragung von Stuhl und dem Mikrobiom gesunde*r Spender*in mittels rektaler Instillation oder peroraler Verabreichung in magensaftresistenten Kapseln. Dieses Verfahren wurde bereits erfolgreich zur Behandlung von refraktären Clostridioides difficile-Infektionen angewandt, sowie im Rahmen von Therapieversuchen und klinischen Prüfungen bei Autoimmunerkrankungen, aber auch refraktären Colitiden. Ianiro et al. behandelten 20 Patient*innen mit Nierenzellkarzinom und einer durch die Tyrosinkinase-Inhibitoren Sunitinib und Pazopanib induzierten Diarrhoe im Rahmen einer randomisierten, placebokontrollierten Studie [468]. 19 Patient*innen präsentierten sich mit einer Grad 2, eine Person mit einer Grad 3 Diarrhoe. Zehn Patient*innen erhielten Spenden von zwei gesunden Spender*innen, während die zehn Patient*innen der Placebo-Gruppe Wasser-Applikationen erhielten. Bereits nach einer Woche waren alle Patient*innen der Verum-Gruppe frei von Diarrhoe versus drei Patient*innen in der Placebo-Gruppe ($p = 0,02$). Rückfälle traten nach zwei Wochen bei einer Person der Verum-Gruppe, sowie bei allen Patient*innen der Placebo-Gruppe auf. Im Follow-up nach acht Wochen zeigte sich aufgrund der ausschließlich einmaligen Intervention ein nachlassender Effekt in der Verum-Gruppe. Die Daten sind jedoch zu vorläufig, um den Effekt des fäkalen Mikrobiomtransfers einschätzen zu können.

6.7 Behandlung der Diarrhoe bei simultaner Radiochemotherapie

Siehe [Kapitel 11.4](#) unter [Kapitel 11](#).

7 Orale Mukositis durch systemische Tumorthherapie

Autor*innen: **Dr. Jann Arends**, Dr. Rebecca Bückner, Prof. Dr. Jens Büntzel, Dr. Annette Freidank, Prof. Dr. Dr. Knut Grötz, Prof. Dr. Jessica Hassel, Dr. Petra Klose, Dr. Dr. Maximilian Krüger, Prof. Dr. Patrick Michl, Prof. Dr. Oliver Mücke, Kerstin Paradies, **Dr. Dorothea Riesenbeck**, PD Dr. Eik Schiegnitz, Prof. Dr. Dr. Diana Steinmann, Prof. Dr. Marie von Lilienfeld Toal, Dr. Tim Wolff

Vorbemerkungen

Wie alle Kapiteln dieser Leitlinie fokussiert auch dieses ausschließlich auf die Tumorbehandlung erwachsener Patient*innen. Schwerpunkt stellt die orale Mukositis dar, die entweder durch eine systemische Chemotherapie oder eine Chemotherapie in Zusammenhang mit einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) – mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung – ausgelöst wird. Mukositis, die den Gastrointestinaltrakt oder die Atemwege betrifft, bleibt in diesem Kapitel unerwähnt, ebenso die orale Mukositis, die durch den Einsatz zielgerichteter Tumortheraeutika hervorgerufen wird. Die Strahlentherapie-induzierte orale Mukositis wird in [Kapitel 11](#) „Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie“ erläutert. Wesentliche Grundlage dieses Kapitels ist die 2019 aktualisierte Leitlinie der MASCC-ISOO, die durch eine Update-Recherche der Literatur bis 04/2022 ergänzt wurde.

Die orale Mukositis (OM) ist eine Schädigung der Mukosa im Mund- und Rachenbereich, die durch eine Tumorthherapie hervorgerufen wird. OM ist gekennzeichnet durch eine Atrophie des Plattenepithels, die Schädigung von Gefäßen und durch Ulzeration. Es besteht eine Interaktion zu Veränderungen im Speichelfluss und zur oralen Keimbeseidlung. Besonders in der ulzerativen Phase hat die OM eine Vielzahl klinischer Konsequenzen wie Schmerzen, eingeschränkte orale Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, erhöhtes Infektionsrisiko und in der Folge eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität der Patient*innen [\[469\]](#).

Das Phänomen der OM durch Tumorthherapie ist noch nicht vollständig entschlüsselt. Während frühere Ansätze die OM als Folge einer lokalen viralen oder bakteriellen Infektion oder den unspezifischen zytotoxischen Effekten von Chemo- oder Radiotherapien an basalen Epithelstammzellen der Mukosa zusprachen, geht man - aufgrund der Ergebnisse aktueller Untersuchungen - von einem komplexen Zusammenwirken verschiedenster zellulärer Elemente der Mukosa aus. Dabei spielen vielfältige Prozesse, Strukturen und Signalwege, die Zellkinetik, die extrazelluläre Matrix, Apoptose, die Integrität der tight junctions, Entzündungszytokine und Veränderungen der oralen Flora eine Rolle [\[470\]](#). Der Prozess ist dynamisch und interaktiv: die Reaktionen der Epithelzellen sind Folge einer Reihe von Ereignissen in der Submukosa. Der Verlauf findet in den unten beschriebenen fünf klinischen Phasen statt und ist entgegen früherer Annahmen nicht nur eine Reaktion auf ein einmaliges schädigendes Ereignis [\[471\]](#):

- **Initiierung:** direkte und irreversible Schädigung der DNA
- **Hochregulierung und Erzeugung von Messenger-Signalen:** Transkriptive Faktoren regeln eine Anzahl von Genen in Endothelium, Fibroblasten, Makrophagen und Epithelium hoch, was zu einer Produktion von Boten- und Wirkproteinen führt, bspw. entzündungsförderliche Zytokine und Enzyme.

- **Signalübertragung und Amplifikation:** führt zu Apoptose und Gewebeschädigung, durch eine Abfolge von biologisch vermittelten Ereignissen kommt es zu einer Verstärkung (Amplifikation) des Effekts.
- **Ulzeration und Entzündung:** Ulzeration des Epithelgewebes mit dem erhöhten Risiko der Bakteriämie und Sepsis v.a. bei Granulozytopenie ($< 1,0$ Gpt/l).
- **Wundheilung:** geschieht meist spontan und hängt von einer erfolgreichen Kommunikation zwischen Mesenchym- und Epithelgewebe ab.

7.1 Inzidenz und Risiko

In Abhängigkeit der Therapie und individuellen Risikofaktoren weist die Inzidenz der OM eine hohe Varianz auf.

7.1.1 Therapiebezogenes Risiko für orale Mukositis

In einer Übersichtsarbeit von Sonis et al. (2004) werden die Inzidenzdaten der OM Grad 3 - 4 für eine große Anzahl verschiedener Mono- oder Multichemotherapien berichtet [471]. [Tabelle 33](#) fasst Schemata zusammen, die ein hohes Risiko – definiert als ≥ 10 % OM Grad 3/4 - aufweisen [472], [470].

Tabelle 33: Chemotherapieregime mit einem hohen Risiko für das Auftreten einer schweren OM (OM Grad 3/4: ≥ 10 %)

Substanz	Studienanzahl	Patient*innen-zahl	Inzidenz der OM
Anthrazykline	19	1.139	10 %
Anthrazykline und Paclitaxel	10	790	11 %
Anthrazykline und Docetaxel	17	845	11 %
Anthrazykline und Docetaxel und Cyclophosphamid	2	105	11 %
Anthrazykline und Docetaxel und 5-FU	2	108	66 %
Anthrazykline und Docetaxel und Platin	2	53	12 %
Docetaxel	16	1.697	13 %
Docetaxel und 5-FU	3	303	46 %
Docetaxel und 5-FU und Platin	2	115	43 %
Paclitaxel und 5-FU und Platin	3	225	27 %

Substanz	Studienanzahl	Patient*innen-zahl	Inzidenz der OM
Docetaxel und andere	3	77	18 %
Paclitaxel und andere	6	257	13 %
Platin, MTX, Leucovorin	3	73	18 %
5-FU Dauerinfusion	3	146	14 %
5-FU und Leucovorin	21	3.177	14 %
5-FU und Platin	12	508	18 %
5-FU Dauerinfusion und andere	7	213	12 %
5-FU und Leucovorin und Taxane	4	145	41 %
5-FU und Leucovorin und Mitomycin C	3	161	15 %
Literatur: Sonis, Elting et al. 2004 [471] 5-FU: 5- Fluorouracil; MTX: Methotrexat			

In derselben Veröffentlichung von Sonis et al. 2004 finden sich auch Angaben zur Inzidenz der OM durch Chemotherapie im Rahmen der HSZT von Erwachsenen (siehe [Tabelle 34](#)).

Die Hochdosischemotherapie und die allogene Knochenmarktransplantation sind Faktoren, die das Risiko für eine höhergradige Mukositis deutlich erhöhen.

Tabelle 34: Inzidenz der OM durch Chemotherapeutika im Rahmen der HSZT

Substanz	Studienanzahl	Patient*innen-zahl	Inzidenz der OM
Konditionierung mit TBI	8	611	64 %
Konditionierung mit Busulfan ohne TBI	10	360	52 %
Stammzellen bei Myelom	5	139	36 %
andere Konditionierung - TBI	3	439	31 %

Substanz	Studienanzahl	Patient*innen-zahl	Inzidenz der OM
Stammzellen bei soliden Tumoren	9	266	27 %
Literatur: Sonis, Elting et al. 2004 [471]			
TBI: Total body irradiation, Ganzkörperbestrahlung			

Im Rahmen jeder Systemtherapie erfolgt zu Beginn eine Beurteilung des Risikos für das Auftreten der OM, um ein risikoadaptiertes Management zu ermöglichen.

7.1.2 Individuelles Risiko für orale Mukositis

7.1	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2025
EK	Zu den individuellen Risikofaktoren, die die Inzidenz und Ausprägung der oralen Mukositis erhöhen, zählen: • schlechte Mundgesundheit und -hygiene • reduzierter Speichelfluss • genetische Faktoren • eingeschränkte Nieren-/ Leberfunktion • vorausgegangene Tumorthherapie (z.B. Kopf-Hals-Tumore) • Alter • Geschlecht	
	Starker Konsens	

Außer der Art der Chemotherapie finden sich weitere Faktoren, die das Risiko für das Auftreten einer klinisch relevanten oralen Mukositis beeinflussen. Avritscher et al. (2004) [472] sowie Al Dasooquie et al. (2013) [470] haben für patient*innenbezogene Risikofaktoren eine Aufstellung vorgenommen: demnach besteht ein höheres Risiko tendenziell für Frauen unter Therapie mit 5-FU, für Patient*innen mit schlechter Mundhygiene und bestehender oder simultan auftretender Xerostomie, bei Vorliegen bestimmter genetischer Faktoren, bei eingeschränkter Nieren-/ Leberfunktion und bei Zustand nach einer früheren Krebstherapie. Häufig liegen mehrere Risikofaktoren gleichzeitig vor und bedingen einander.

Frauen haben generell ein höheres Risiko für gastrointestinale Toxizität [473] und für eine schwere Grad 3 - 4 orale Mukositis nach Hochdosistherapie [474], [475], [476], [477]. Während dies teilweise spezifisch auf das Geschlecht und möglicherweise den Hormonstatus zurückzuführen ist [474], gibt es auch Überlegungen, dass das in der Regel geringere Körpergewicht eine Rolle spielt. Erkenntnisse einer EBMT (European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation)-Analyse legen nahe, dass die Rate der schweren Mukositiden in Abhängigkeit zu der verabreichten Dosis der Chemotherapie pro kg Körpergewicht steht [478]. Bei der Berechnung nach Körperoberfläche erhalten leichtere Menschen mehr Melphalan pro kg Körpergewicht. Dies wiederum korreliert mit der Rate schwerer Mukositiden: eine Dosierung von

Melphalan < 4,75 mg/kg Körpergewicht hat eine Rate von 37 % schwerer Mukositiden zur Folge, während höhere Dosierungen mit > 5,25 mg/kg Körpergewicht Melphalan die Rate auf 66 % erhöhen.

7.2 Erfassung und Dokumentation

Zur Erfassung der OM gehört neben einer Symptomanamnese eine standardisierte Untersuchung der Mundschleimhaut. Dazu eignet sich eine Dokumentation entsprechend eines etablierten Klassifikationssystems, wie zum Beispiel der WHO, CTCAE oder RTOG. Eine Kombination von Selbst- und Fremdbeobachtungsskalen kann sinnvoll sein [\[479\]](#), [\[480\]](#).

7.2.1 Ablauf

Die initiale und fortlaufende Inspektion der Mundhöhle erfolgt durch die Patient*innen selbst und auch durch das ärztliche oder pflegerische Personal [\[479\]](#), [\[480\]](#). Zum Assessment sind die im [Kapitel 7.2.2](#) beschriebenen Instrumente anzuwenden. Alternativ zu einem standardisierten Assessment ist eine Befragung der Patient*innen nach Schmerzen im Mund- und Rachenraum und den daraus resultierenden funktionalen Beeinträchtigungen beim Essen, Trinken, Sprechen und Schlucken möglich. Anschließend erfolgt eine systematische Untersuchung der Mundhöhle für Anzeichen einer OM an den Prädilektionsstellen (vgl. [Abbildung 5](#)). Die Untersuchung bei Patient*innen unter HSZT-Therapie im stationären Bereich ist täglich etwa zur gleichen Zeit durchzuführen. Bei allen anderen Patient*innen wird eher die wöchentliche Untersuchung die Regel sein. Bei ausgeprägter OM oder Stimmveränderung ist zum Ausschluss einer kritischen Beteiligung des Kehlkopfes eine frühzeitige Laryngoskopie in Erwägung zu ziehen.

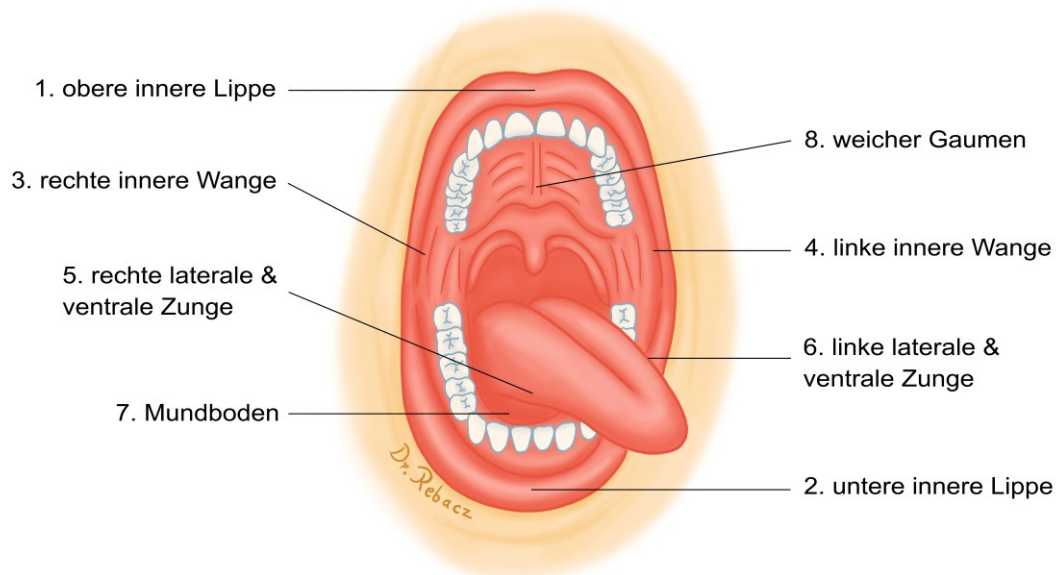


Abbildung 5: Prädilektionsstellen oraler Mukositis (mit freundlicher Genehmigung des Leitlinienprogramms Onkologie; Quelle: Dr. med. Patrick Rebacz)

7.2.2 Klassifikationssysteme

Eine genaue und konsequente Erfassung der Häufigkeit und Schwere einer Therapie-induzierten OM sind von großer Bedeutung für die klinische Versorgung. Am häufigsten werden die globalen Einzel-Item-Skalen der WHO, der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) und des Nationalen Cancer Institutes (NCI) der CTCAE V.5.0 verwendet (vgl. [Tabelle 35](#)). Sie verbinden eine Inspektion des Mund-Rachenraumes mit den klinischen Zeichen einer Schädigung der Mukosa. Wichtig sind diese Skalen für die Bestimmung der Ausprägung der OM (Gradeinteilung); da sie leicht voneinander abweichen, muss beim Vergleich von Studienergebnissen immer beachtet werden, welche Klassifikation verwendet wurde.

Tabelle 35: Aufstellung der Klassifikationssysteme der oralen Mukositis

WHO - Grad 0	WHO - Grad 1	WHO - Grad 2	WHO - Grad 3	WHO - Grad 4
normal	Wunden und Erytheme	Erytheme, Ulzerationen, feste Nahrung möglich	Ulzerationen, flüssige Ernährung	blutende Ulzerationen, Nahrungsaufnahme über den Mund nicht möglich
CTC - Grad 0	CTC - Grad 1	CTC - Grad 2	CTC - Grad 3	CTC - Grad 4
keine Anzeichen	Aufnahme fester Nahrung möglich	Schmerzen Aufnahme fester/breiiger Nahrung möglich	starke Schmerzen nur noch flüssige Nahrung möglich	massive Schmerzen Ernährung ausschließlich über enterale Sonde oder parenteral lebensbedrohliche NW
RTOG - Grad 0	RTOG - Grad 1	RTOG - Grad 2	RTOG - Grad 3	RTOG - Grad 4
keine Anzeichen	Erytheme Wundsein – milde Schmerzen	kleinfleckige Mukositis/Erosionen Sekretion/Beläge Schmerzen, Analgesie nötig	großflächige Erosionen großflächige Fibrinbeläge Schmerzen, ggf. Opiode nötig	zusätzlich Ulzera mit Blutung oder Nekrosen
WHO: Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation; CTC: Common toxicity criteria; RTOG: Toxizitätskriterien der Radiation Therapy Oncology Group				

7.2.3 Assessmentinstrumente für orale Mukositis

Eine wichtige Gruppe von Erfassungsinstrumenten sind die objektiven Beobachtungsskalen. Diese Instrumente ermöglichen eine Erfassung der Ausprägung der OM über beobachtbare Kriterien. Sie sind spezifischer auf die Mundhöhle bezogen als die etablierten Klassifikationen und detaillierter. Die orale Mukositis Assessment Skala – OMAS erfasst valide und reliabel die Ausprägung der OM über die Beobachtung von neun Stellen im Mundbereich [481].

Eine weitere Gruppe von Erfassungsinstrumenten kombiniert objektive, subjektive und funktionale Aspekte der Mukositis. Diese Instrumente wurden hauptsächlich von Pflegekräften mit dem Schwerpunkt Mundpflege entwickelt. Ein häufig angewendetes klinisches Instrument ist der Oral Assessment Guide – OAG [482]. Der OAG besteht aus acht Kategorien mit je drei Abstufungen der Ausprägung der OM je Kategorie. In einer Gesamtbewertung wird die OM beim OAG in „keine“, „mäßige“ und „schwere“ klassifiziert. Erfasst wird die OM durch die Fremdeinschätzung der Pflegekräfte oder des ärztlichen Personals.

Zur Selbsteinschätzung der Patient*innen steht der Oral Mucositis Daily Questionnaire – OMDQ zur Verfügung [483]. Der OMDQ wurde für eine klinische Studie entwickelt und in der Gruppe von Patient*innen mit hämatologischen Erkrankungen und HSZT getestet. Das Instrument erfasst mit zehn Fragen den Einfluss der OM auf die Aktivitäten des täglichen Lebens. Die Selbsteinschätzung der Patient*innen ermöglicht eine frühzeitigere Erfassung der OM und funktionaler Einschränkungen als durch die Fremdeinschätzung des medizinischen Personals [483].

Ort/Stelle	Ulzerationen/Pseudomembrane				Erythem			
Oberlippe	0	1	2	3	0	1	2	3
Unterlippe	0	1	2	3	0	1	2	3
rechte Wange	0	1	2	3	0	1	2	3
linke Wange	0	1	2	3	0	1	2	3
Zunge vertikal/lateral rechts	0	1	2	3	0	1	2	3
Zunge vertikal/lateral links	0	1	2	3	0	1	2	3
Mundboden	0	1	2	3	0	1	2	3
Gaumen weich	0	1	2	3	0	1	2	3
Gaumen hart	0	1	2	3	0	1	2	3
Oberlippe	0	1	2	3	0	1	2	3
Unterlippe	0	1	2	3	0	1	2	3

0 = keine Läsion	0 = keine
1 = < 1 cm ²	1 = nicht schwer
2 = 1 – 3 cm ²	2 = schwer
3 = > 3 cm ²	3 = sehr schwer

OMAS, National Cancer Institute (NCI), USA, gemäß Sonis S et al., 1999

Datum									
Ulzerationen/ Pseudomembrane									
Erythem									
Handzeichen									

Abbildung 6: Erfassungs- und Beurteilungsskala für orale Mukositis, Oral Mucositis Assessment (OMAS)

Quelle: Sonis S et al. 1999 [\[481\]](#)

Kategorie	1	2	3
Stimme	Normal	tief oder rau	Schwierigkeiten beim Sprechen/Sprechen schmerzhaft
Schlucken	schluckt normal	Schlucken etwas schmerzhaft	kann nicht schlucken
Lippen	glatt, rosa und feucht	trocken und rissig	ulzeriert und blutend
Zunge	rosa, feucht mit Papillen	belegt oder fehlende Papillen, scheint schimmrig mit oder ohne Rötung	Blasen vorhanden oder rissig
Speichel	wässrig	verdickt oder zäh	fehlt
Schleimhäute	rosa und feucht	gerötet oder belegt (vermehrt weißlich) ohne Ulzerationen	Ulzerationen mit oder ohne Blutungen
Zahnfleisch	rosa und straff	ödematös mit oder ohne Rötung	spontane Blutungen oder solche unter Druck z.B. beim Beißen
Zähne/Zahnprothesen	sauber, keine Ablagerungen	Zahnstein oder Ablagerungen lokal (falls vorhanden, zwischen den Zähnen)	Zahnstein oder Ablagerungen ganz allgemein in der Zone zwischen Zahn und Zahnfleisch

Bewertung (alle Punkte zusammenzählen)	
bis zu 8 Punkten	keine Mukositis
9-16 Punkte	mäßige Mukositis
17-24 Punkte	schwere Mukositis

The Oral Assessment Guide (OAG) Eilers et al.1988, 2004

Datum									
Punkte									
Handzeichen									

Abbildung 7: Erfassung- und Beurteilungsskala für Orale Mukositis (Oral Assessment Guide-OAG)

Quelle: Eilers J. et al.1988, 2004 [\[482\]](#), [\[484\]](#)

Stand 05.02.2009

Patientenetikett



UKH
Universitätsklinikum
Halle (Saale)

Datum: _____

Fragebogen zur täglichen Erfassung der Mukositis (OMDQ)

1. Wie würden Sie Ihre ALLGEMEINE BEFINDLICHKEIT in den LETZTEN 24 STUNDEN einschätzen?
(kreisen Sie eine Zahl ein)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
schlimmstmöglich			halb zwischen schlimmstmöglich und					ausgezeichnete Befindlichkeit		

2. Wie stark waren Ihre MUND- UND RACHENSCHMERZEN in den LETZTEN 24 STUNDEN?
(kreisen Sie eine Zahl ein)

keine Schmerzen	_____	0
ein wenig Schmerzen	_____	1
mäßige Schmerzen	_____	2
starke Schmerzen	_____	3
extreme Schmerzen	_____	4



Wenn Sie 0 eingekreist haben, gehen Sie bitte zu Frage 4

3. Wie stark schränkte Sie der MUND- UND RACHENSCHMERZ in den LETZTEN 24 STUNDEN bei den folgenden Tätigkeiten ein? (kreisen Sie eine Zahl ein)

	keine Einschränkung	leichte Einschränkung	mäßige Einschränkung	starke Einschränkung	nicht möglich
a. Schlucken	0	1	2	3	4
b. Trinken	0	1	2	3	4
c. Essen	0	1	2	3	4
d. Sprechen	0	1	2	3	4
e. Schlafen	0	1	2	3	4

4. Wie stark hatten Sie in den LETZTEN 24 STUNDEN DURCHFALL? (kreisen Sie eine Zahl ein)

kein Durchfall	_____	0
ein wenig Durchfall	_____	1
mäßiger Durchfall	_____	2
starker Durchfall	_____	3
extremer Durchfall	_____	4

The Oral Mucositis Daily Questionnaire (OMDQ) Stiff et al 2006.
Deutsche Version: Jahn & Landenberger, Institut für Gesundheits- und Pflegewissenschaft, Medizinische Fakultät, MLU Halle-Wittenberg

Abbildung 8: Oral Mucositis Daily Questionnaire (OMDQ)

Quelle: Stiff et al. (2006) [\[483\]](#)

7.3 Prophylaxe der oralen Mukositis

7.3.1 Allgemeine Maßnahmen zur Prävention für alle Therapiekonzepte

7.3.1.1 Standardisierte Mundpflege

7.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Standardisierte Mundpflege zur Prophylaxe oraler Mukositis 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 - Mundspülung (= regelmäßige Mundbefeuchtung) - Pflege der Zähne mit einer weichen Zahnbürste - Reinigung der Zahnzwischenräume mit Zahnseide und/oder Interdentalbürsten - Vermeidung von Noxen (alkohol- oder zuckerhaltige Lösungen, Tabak, scharfe und heiße Speisen, säurehaltige Lebensmittel) - fortlaufende Kontrolle auf Läsionen und Schmerzen 2. risikoadaptierte vorbeugende Maßnahmen durch den Zahnarzt 3. engmaschige klinische Kontrolle	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

Ziel der Mundpflege ist, die Wirkungen von Mikroorganismen zu verringern, therapiebedingte Symptome wie Schmerz oder Blutungen zu reduzieren und Weichteilinfektionen mit systemischen Komplikationen zu vermeiden. Mundpflegeprotokolle werden im Regelfall von Patient*innen selbst angewendet, schaffen ein Bewusstsein für die Problematik und erhöhen die Compliance. Das onkologische Team benutzt sie zur systematischen Anleitung der Patient*innen und deren Angehörigen.

Die klinische Anwendung umfasst folgende Bestandteile [\[479\]](#):

- vorbeugende Pflegemaßnahmen
- Befragung und Untersuchung in angemessenen Abständen (OM, Schmerzen, Ernährung)
- ggf. interdisziplinäre Betreuung (Dentalhygieniker*in, Ernährungsberater*in und Pharmazeut*in)

- Stadien-adaptierte Therapie der Mukositis und ihrer Symptome

Der Sinn und die medizinische Notwendigkeit einer zahnärztlichen Begleitung der Tumorthherapie in Form von Assessment und Behandlung oraler und dentaler Infektionen und Komorbiditäten - auch für die Prophylaxe der OM - sind als „*standard of care*“

anzusehen. Die zahnärztlichen Maßnahmen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Versorgung kariöser, erhaltungswürdiger Zähne
- Glättung scharfer Kanten an Zähnen/Zahnersatz
- ggf. Entfernung geschädigter, schlecht gepflegter Zähne
- Sanierung von Schleimhautdefekten
- Behandlung/Prophylaxe von Druckstellen bei Prothesen
- Fluoridierungsprophylaxe wie angemessen

7.3.1.2 Mundspülung mit Wasser oder NaCl

7.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Patient*innen mit einem Risiko für orale Mukositis sollen angeleitet werden, regelmäßig prophylaktische Mundspülungen durchzuführen.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

7.4	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Die Mundspülung sollte mit Wasser oder NaCl 0,9 % erfolgen. Der Nutzen anderer Inhaltsstoffe ist nicht belegt.	
Level of Evidence 3	[480] , [485] , [486]	
	Starker Konsens	

Entscheidend ist eine regelmäßige Mundspülung mehrfach pro Tag, konkret nach jeder Mahlzeit, nach dem Aufstehen und vor dem Schlafengehen.

Mundspülung mit physiologischer Kochsalzlösung (NaCl 0,9 %)

Die einzigen beiden prospektiven Studien, die 0,9 %ige Kochsalzlösung gegen eine Kontrollgruppe untersuchten, stammen von Feber et al. 1996 und Vokurka et al. 2005 [\[485\]](#), [\[486\]](#). In beiden Studien konnte eine Überlegenheit nicht nachgewiesen werden. Kochsalzlösung ist eine geschmacklose Mundspülung, die die Mundhöhle

reinigt und zur Mundhygiene beiträgt [480]. Zudem sind Mundspüllösungen aus NaCl leicht herstellbar, kostengünstig und einfach in der Anwendung.

Natriumhydrogencarbonat Mundspülung

Zwei randomisiert kontrollierte Studien untersuchen den Effekt einer Natriumhydrogencarbonat-Mundspülung bei OM [487], [488]. Beide Studien kommen zu widersprüchlichen Ergebnissen und zeigen keine klare positive Evidenz. Für die tägliche Mundpflege wäre eine Natriumhydrogencarbonat-Mundspülung denkbar. Wie NaCl Mundspülungen sind sie leicht herzustellen, kostengünstig und einfach in der Anwendung [480].

7.3.2 Prophylaxe oraler Mukositis bei Chemotherapie

7.3.2.1 Orale Kryotherapie- Schleimhautkühlung durch Lutschen von Eiswürfeln

7.5	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Orale Kryotherapie (Lutschen von Eiswürfeln) über 30 Minuten soll zur Prophylaxe der oralen Mukositis unter Chemotherapie mit Bolus 5-Fluorouracil angewendet werden.	
Level of Evidence 1	[489], [490], [491], [492], [493], [494], [495]	
	Starker Konsens	

Mehrere systematische Reviews belegen den Nutzen der Kryotherapie, d.h. dem Lutschen von Eiswürfeln, während der Chemotherapie-Gabe [490], [491], [493]. Die Evidenz ermöglicht eine Empfehlung für die Anwendung der Kryotherapie bei Patient*innen mit soliden Tumoren, die eine Bolusgabe 5-Fluorouracil erhalten [494], [489].

Die optimale Dauer der oralen Kryotherapie in diesem Setting wird mit 30 Minuten angegeben. In einer Studie von Rocke et al. 1993 war die 60-minütige Anwendung der 30-minütigen Anwendung nicht überlegen [496].

Für andere Schemata und Settings liegen aktuell keine ausreichenden Daten vor.

Siehe [Tabelle 37](#)

7.3.2.2 Low-Level-Lasertherapie (LLL) = Photobiomodulierende Therapie (PBM)

7.6	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Level of Evidence 2	Für die Anwendung von photobiomodulierender Therapie zur Prophylaxe der oralen Mukositis unter Chemotherapie liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.	
	[497] , [498] , [499] , [500]	
	Starker Konsens	

Die Therapie mit dem Low Level Laser (LLL) wurde zunächst so benannt, um sie von den anderen medizinisch eingesetzten Lasern zum Schneiden, Abladieren und Koagulieren zu unterscheiden. Seit einer Konferenz der Nordamerikanischen – und der Weltorganisation für Lasertherapie (NAALT und WALT) in 2014 wird der Begriff Photobiomodulierende Therapie (PBM, oder PBMT) benutzt. Im Kommentar von Elad et al (2018) [\[498\]](#) werden die Grundlagen übersichtlich beschrieben, eine ausführlichere Darstellung ist in der Publikation von Zecha et al, 2016 [\[501\]](#) zu finden. PBM wirkt schmerzlindernd und antiinflammatorisch und beschleunigt die Wundheilung. Auch wenn der Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt ist, gibt es ausreichende Evidenz für zwei spezifische Wirkphasen im Gewebe: einerseits einen direkten Effekt des Lichts auf biologische Moleküle (diese treten sofort auf) und andererseits indirekte Wirkungen (diese treten nach Stunden oder Tagen auf). Nachgewiesen sind zwei Wirkmechanismen: einen intrazellulären Weg, der über die Cytochrom C Oxidase abläuft, und einen extrazellulären Weg, der die Aktivierung von TGF (Transforming Growth Factor)β einschließt. PBM beeinflusst zahlreiche biologische Mediatoren: Wachstumsfaktoren, antiinflammatorische Zytokine, pro-inflammatorische Zytokine, Hitzeschockproteine, Matrix-Metalloproteinase und small molecules. Diese sind Teil der Prozesse von Proliferation, Differenzierung, Zellüberleben und Tumorwachstum. Von kritischer Bedeutung für das Erreichen der gewünschten Effekte ist die spezifische Auswahl der Parameter, da Niedrigdosis-PBM stimuliert, während Hochdosis-PBM inhibiert.

Unterschieden werden enorale Punktlaser und extraorale Flächenlaser. Bei enoralen Lasern werden mit einem Lichtpunkt von einigen Millimetern Durchmesser sechs bis neun Areale in der Mundhöhle behandelt. Daneben kommen extraorale Flächenlaser zum Einsatz. Es fehlen Daten über tatsächliche Gleichwertigkeit zur intraoralen Anwendung sowie die Langzeitdaten zum Einfluss auf die lokale Kontrolle.

Um möglich negative Auswirkungen auf das Tumorwachstum zu vermeiden, wird immer die niedrigste nachgewiesene wirksame Energie benutzt und eine direkte Einwirkung der PBM auf sichtbaren Tumor vermieden (nach Elad et al. 2018 [\[498\]](#))

Bislang sind die Daten zu PMB widersprüchlich bzw. durch Anwendung an verschiedenen Tumorentitäten und Therapieregimen kaum zu interpretieren.

Malta et al. 2022 [\[499\]](#) haben die PBM-Therapie in einem klassischen Chemotherapie-Setting geprüft: 112 Patientinnen mit Brustkrebs und vier Zyklen Doxorubicin/Cyclophosphamid-Chemotherapie erhielten entweder PBM-Therapie oder eine Scheinbehandlung. Die Studie wurde dreifach verblindet durchgeführt. Die

Patientinnen erhielten die Therapie bzw. Placebo-Therapie prophylaktisch am Tag 0 der Chemotherapie. Die PBM-Therapie reduzierte signifikant die Endpunkte orale Mukositis ($p = 0,02$), Geschmacksverlust, Übelkeit, Gewichtsverlust, Anorexie und trug zu einer verbesserten Lebensqualität der Patientinnen bei. In einer weiteren Studie von Rozza-de-Menezes et al. (2018) [500] wurde die PBM-Therapie gegen andere Interventionen getestet. Die PBM erwies sich als genauso effektiv zur Prävention der OM wie Chlorhexidin und intensivierte Mundpflege bei 48 Patient*innen, die Doxorubicin und/oder 5-FU-Chemotherapie erhielten.

Die Variation der Behandlungsparameter erschweren eine Übertragbarkeit der Ergebnisse [495], [502], [503], weitere Studien sind abzuwarten.

7.3.2.3 Sucralfat

7.7	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 2	Für die Anwendung von Sucralfat zur Prophylaxe der oralen Mukositis unter Chemotherapie liegt widersprüchliche Evidenz vor. Eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz ist nicht möglich.	
	[504], [505], [506], [507]	
	Starker Konsens	

Sucralfat bildet in saurer Umgebung eine geleeartige Konsistenz aus und bildet so einen Schutzfilm auf der Mukosa.

Es wurden drei Studien identifiziert, die Sucralfat zur Prophylaxe der Chemotherapie induzierten Mukositis untersuchten [506], [505], [508]. Die Verabreichung erfolgte als Mundspülung oder Gel. Lediglich in der Studie von Ala et al. 2016 wird über positive Ergebnisse der Verwendung einer Mundspüllösung mit Sucralfat berichtet: Bei 51 Patient*innen mit gastrointestinalen Tumoren unter Therapie mit 5-FU führte die Anwendung der Sucralfat Mundspüllösung zu einem signifikant reduzierten Auftreten der Mukositis, niedrigeren Schweregraden und geringeren Schmerzen im Vergleich zum Placebo [505]. Die anderen Studien konnten keinen positiven Effekt nachweisen. Damit bleibt die Datenlage uneindeutig und eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von Sucralfat wird nicht formuliert.

7.3.2.4 Glutamin

7.8	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Glutamin* kann zur Prophylaxe der oralen Mukositis unter Chemotherapie angewendet werden.	
Level of Evidence 2	[509] , [510]	
	Starker Konsens	

*In den Studien wurden Dosen von 3 x 2,5 g bis 3 x 10 g p.o. verwendet.

(nicht apothekenpflichtig)

Grundlage der Empfehlung sind zwei systematische Reviews, in denen die vorhandene Evidenz zur Gabe von oralem Glutamin bei Patient*innen mit oraler Mukositis unter Chemotherapie und Radiochemotherapie zusammengefasst wurden.

Im Review von Sayles (2016) [\[509\]](#) wurden elf Studien eingeschlossen, sechs davon wurden prospektiv und Placebo kontrolliert durchgeführt und fünf waren Fall-Kontroll-Studien. Gegeben wurde orales Glutamin in Dosen von 3 x 2,5 g bis 3 x 10 g, getestet gegen Placebo oder Standardversorgung. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion von Inzidenz und Schweregrad der OM.

In der Metaanalyse von Tang et al. (2022) [\[510\]](#) wurden 15 RCTs analysiert, davon sieben mit Chemotherapie allein. Glutamin wurde in der Dosierung von 4 x 2 bis 3 x 10 g oral oder i.v. gegeben, in zwei Studien wurde topisches Glutamin eingesetzt. In dieser Metaanalyse zeigte sich eine Reduktion von Schweregrad und Inzidenz der OM bezogen auf die alleinige Chemotherapie, in den Analysen zum relativen Risiko zeigt sich der Effekt als signifikant.

Es existieren Daten, die eine erhöhte Mortalität bei Patient*innen unter HSZT bei Gabe von parenteralem Glutamin berichten [\[429\]](#). Daten, inwieweit Glutamin das Wachstum des Tumors beeinflusst, werden in den Studien nicht berichtet.

Glutamin ist nicht rezeptfähig; es ist im Handel frei erhältlich.

7.3.2.5 Weitere untersuchte Substanzen

7.9	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 4	Für folgende Substanzen (topisch oder systemisch) liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen eine Prophylaxe der oralen Mukositis unter Chemotherapie zu rechtfertigen. • Aloe vera • Allopurinol • Chlorhexidin • Ernährungsintervention "Elementardiät" • G-CSF • Honig • Kamille/ Kamillosan • Kaugummi • Kefir • Misoprostol • Nystatin • Plantago ovata (indische Flohsamen) • Propolis • Rhodiola algida • Tetrachlorodecaoxid (TCDO) • Vitamin-Kombinationen	
	[511], [512], [513], [514], [515], [480], [516], [517], [518], [500], [519] 4: Die zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation ist in der untenstehenden Tabelle angegeben.	
	Starker Konsens	

Tabelle 36: Substanzspezifische Literatur

Substanz	Kommentar
Aloe vera Pflanzenart aus der Gattung der Aloen	Verweis: S3-Leitlinie Komplementärmedizin
Allopurinol Verschreibungspflichtiges Arzneimittel mit zytoprotektiver Wirkung	Leitlinienadaptation Jensen et al. 2013 [511] und Yarom et al. 2019 [514] systemische (orale) Gabe zur Prävention der OM bei Patient*innen mit hämatologischen und soliden Tumoren unter 5-FU-basierter CTx zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: • Howell et al. 1981 [520] • Kroener et al. 1982 [521]

Substanz	Kommentar
	• Howell et al. 1983 [522] → keine Empfehlung aufgrund eines geringen Evidenzgrades Allopurinol in Kombination mit oraler Kryotherapie zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: • Yokomizo et al. 2004 [519] → keine Empfehlung aufgrund unzureichender Evidenz Allopurinol als Mundspüllösung zur Prävention der OM bei Patient*innen mit soliden Tumoren unter CTx zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: • Panahi et al. 2010 [523] • Loprinzi et al. 1990 [524] • Clark et al. 1985 [525] • Tsavaris et al. 1988 [526] • Tsavaris et al. 1991 [527] • Elzawawy et al. 1991 [528] • van der Vliet et al. 1989 [529] → keine Empfehlung aufgrund widersprüchlicher Evidenz
Chlorhexidin Antiseptikum zur Therapie von Entzündungen im Mundraum, antibakterielle Wirksamkeit.	Leitlinienadaption Hong et al. 2019 [480] zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Chlorhexidin vs. Placebo • McGaw et al. 1985 [530] – hämatologische Tumore • Ferretti et al. 1990 [531] – hämatologische und solide Tumore • Rutkauskas et al. 1993 [532] – hämatologische und solide Tumore • Dodd et al. 1996 [533] – solide Tumore • Sorensen et al. 1998 [534] – solide Tumore Chlorhexidin vs. active agent • Sorensen et al. 1998 [534] – solide Tumore

Substanz	Kommentar
	• Pitten et al. 2003 [535] – hämatologische und solide Tumore • Cheng et al. 2004 [536] – hämatologische und solide Tumore 15110885 • Mehdipour et al. 2011 [537] – hämatologische Tumore 22615642 • Choi et al. 2012 [487] – hämatologische und solide Tumore → keine Empfehlung aufgrund widersprüchlicher oder unzureichender Evidenz Rozza-de-Menezes et al. 2018 [500] • offen randomisierte Studie • 48 Patient*innen unter CTx mit 5-FU oder Doxorubicin • „intensive oral care Programme“ Zahnreinigung und steriles Wasser vs. 0,12 % Chlorhexidin vs. 0,03 % Triclosan vs. Low Level Lasertherapie • kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den vier Behandlungsgruppen
Ernährungsintervention „Elementardiät“ leicht verdauliche, ballaststofffreie niedermolekulare Diät Formulierungen enthalten Aminosäuren, Kohlenhydrate, Vitamine, Mineralien mit geringem Fettanteil und gelten als gute Quelle von L-Glutamin	Leitlinienadaptation Yarom et al. 2020 [515] Prävention der OM bei Patient*innen mit soliden Tumoren → keine Empfehlung aufgrund unzureichender Evidenz Toyomasu et al. 2019 [518] • n = 22 Patient*innen mit Magenkrebs und adjuvanter CTx • Elental® (n = 11) vs. kontrollierte Diät (n = 11) • signifikant geringere Inzidenz der OM in der Interventionsgruppe
Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) Mundspüllösung bzw. subkutane Anwendung	Leitlinienadaptation Logan et al. 2020 [513] zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: • solide Tumore - systemisch: Crawford et al. 1992 [538] • hämatologische Tumore – topisch: Karthaus et al. 1998 [539]

Substanz	Kommentar
	hämATOlogische Tumore – systemisch: Patte et al. 2002 [540] → keine Empfehlung aufgrund widersprüchlicher oder unzureichender Evidenz
Honig	Leitlinienadaptation Yarom et al. 2020 [515] topische Anwendung bei Patient*innen mit hämatologischen oder soliden Tumoren unter CTx zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Mohamed et al. 2012 [541]: - keine placebokontrollierte, offene Studie 40 Patient*innen mit hämatologischen und soliden Tumoren 20 ml Honig (topisch) vs. routinemäßige Versorgung - Schweregrad der OM durch die Anwendung von Honig signifikant reduziert → keine Empfehlung aufgrund begrenzter Evidenz
Kamille / Kamillosan Pflanzenart aus der Familie der Korbblütler Kamillosan ist ein pflanzliches Arzneimittel mit Kamillenblütenauszug	Leitlinienadaptation Yarom et al. 2020 [515] topische Anwendung bei Patient*innen mit soliden Tumoren unter CTx zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Dos Reis et al. 2016 [542] - Patient*innen unter 5-FU und Leucovorin - Kamillentee-Eiswürfel (n = 18) vs. Standard-Eiswürfel (n = 20) - Kamillentee-Eiswürfel: signifikant wirksamer in der Prophylaxe der OM Fidler et al. 1996 [543] - Phase-III-Studie, placebokontrolliert, doppelblind 164 Patient*innen mit 5-FU-basierter CTx - Kamillentee-Eiswürfel vs. Standard-Eiswürfel

Substanz	Kommentar
	→ keine Empfehlung aufgrund widersprüchlicher Evidenz
Kaugummi	Leitlinienadaptation Yarom et al. 2020 [515] Kaugummi zur künstlichen Befeuchtung zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Eghbali et al. 2016 [544]: • 130 Kinder (Test-Gruppe n = 65; Kontroll-Gruppe n = 65) • Kaugummi + magic mouthwash vs. magic mouthwash • Test-Gruppe: 6 Kaugummis pro Tag über 15 Tage • verringerte milde und moderate OM, jedoch keine Auswirkung auf schwerwiegende OM Gandemer et al. 2007 [545] • 145 Kinder • Standard oral care mit/ ohne Kaugummi • Verringerung des OM-Schweregrades: kein Unterschied zwischen der Behandlungs- und der Kontrollgruppe → keine Empfehlung aufgrund unzureichender Daten
Kefir dickflüssiges Sauermilchprodukt, hergestellt durch Fermentation von Milch mit Hilfe von Milchsäurebakterien und Hefen	Leitlinienadaptation Saunders et al. 2013 [546] und Saunders et al. 2020 [504] zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Topuz et al. 2008 [547] • 37 Patient*innen mit Darmkrebs; Chemo mit und ohne RT • Mundspülung mit Kefir vs. Salz-Spülung • keinen Unterschied in der Inzidenz oder Schwere von OM → keine Empfehlung aufgrund unzureichender Evidenz
Misoprostol Prostaglandin E1-Analogon	Leitlinienadapation Ariyawardana et al. 2019 [548]

Substanz	Kommentar
	Prävention der OM bei Patient*innen unter Chemo- bzw. Radiochemotherapie zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Lalla et al. 2012 [549] • HD-Chemo in Vorbereitung einer HSZT • Misoprostol-Spüllösung (n = 22) vs. Placebo (n = 26) • Misoprostol ist unwirksam in der Prophylaxe der CTx-induzierten OM Dueñas-Gonzalez et al. 1996 [550] • n = 15 Patient*innen mit HD-Chemotherapie • Misoprostol Tabletten 250 µg vs. Placebo • Studie wurde wegen schwerer OM unter den Testteilnehmer*innen vorzeitig abgebrochen → keine Empfehlung aufgrund widersprüchlicher Evidenz
Nystatin Fungizid bei Candida albicans Infektionen	Leitlinienadaption Saunders et al. 2013 [546] zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Epstein et al. 1992 [551] • 86 Leukämie-Patient*innen (Chemo und BMT) • Nystatin-Mundspüllösung mit (n = 16) und ohne Chlorhexidin (n = 34) vs. NaCL-Spüllösung • keine Reduktion der Mukositis → keine Empfehlung aufgrund unzureichender Evidenz
Plantago ovata (indische Flohsamen) Flohsamen sind die Samen der Wegerichgewächse, u.a. auch Plantago ovata, der indische Flohsamen	Hasheminasab et al. 2020 [516] • doppelt verblindete, randomisierte, kontrollierte Cross-Over-Studie • N = Brustkrebspatientinnen • Flohsamen-Mundspülung (n = 14) vs. Placebo (n = 14) • signifikant weniger Mukositis, Xerostomie und Schmerz im Verum-Arm

Substanz	Kommentar
	• sehr kleine Studie mit vielen Einschränkungen → keine Empfehlung aufgrund unzureichender Datenlage
Propolis von Bienen produziertes Harz mit antibakterieller, antiviraler und antifungaler Wirkung	Leitlinienadaption Yarom et al. 2020 [515] Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren, hämatologischen Erkrankungen und soliden Tumoren unter CTx: → keine Empfehlung aufgrund unzureichender Evidenz Münstedt et al. 2019 [517]: systematischer Review zur Prävention der OM bei Patient*innen unter CTx zeigte positive Effekte bei der Verwendung im Vergleich zur Kontrollgruppe oder Placebo. → keine Empfehlung des Leitlinienpanels, da Propolis allergisches Potential hat und eine variierende chemische Zusammensetzung aufweist. Propolis ist nicht verordnungsfähig.
Rhodiola algida Pflanzengattung in der Familie der Dickblattgewächse	Leitlinienadaption Yarom et al. 2013 [512] und 2020 [515] zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaption Loo et al 2010 [552] • 130 Brustkrebspatient*innen • Rhodiola algida-Mischung + Chlorhexidin-Mundspülung vs. Chlorhexidin-Mundspülung • Kontrollgruppe wurde mit Honigwasser behandelt • Wirksamkeit bezieht sich auf die Menge, Größe und Dauer sowie auf die Schmerzen → keine Empfehlung aufgrund unzureichender Evidenz
Tetrachlorodecaoxid (TCDO) Antiseptikum zur Therapie von Entzündungen im Mundraum, antibakterielle Wirksamkeit.	Leitlinienadaption Jensen et al. 2013 [511] und Yarom et al. 2020 [515] zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaption

Substanz	Kommentar
	Malik et al. 1997 [553] • Patient*innen mit Grad II-IV Mukositis • TCDO (n= 32) vs. Placebo (n = 30) • kein Einfluss auf Grad oder Dauer der OM → keine Empfehlung aufgrund unzureichender Evidenz

7.3.3 Prophylaxe oraler Mukositis bei HSZT

7.3.3.1 Orale Kryotherapie - Schleimhautkühlung durch Lutschen von Eiswürfeln

7.10	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Orale Kryotherapie (Lutschen von Eiswürfeln) sollte zur Prophylaxe der oralen Mukositis bei Patient*innen mit HSZT mit Hochdosis-Melphalan (mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung) angewendet werden.	
Level of Evidence 2	[554] , [555] , [556] , [489]	
	Starker Konsens	

Die Wirkung beruht auf der kurzen Halbwertszeit von Melphalan. Die Reduktion der Durchblutung durch Kälte führt zu einem geringeren Gewebeschaden, solange sich Melphalan in der Blutbahn befindet. Damit erscheint es sinnvoll, die Kälteanwendung während der Infusion und ggf. noch bis zu 30 Minuten nach Abschluss durchzuführen. Die Zeitangabe orientiert sich an den Studien zur 5-FU-Bolusgabe; Daten zur Anwendungsdauer bei Melphalan liegen nicht vor [\[489\]](#).

Es liegen zahlreiche Studien und Metaanalysen zur Kryotherapie bei HSZT vor (siehe [Tabelle 37](#)).

Tabelle 37: Zusammenfassung der Studien zur Kryotherapie in der Prophylaxe und Therapie der oralen Mukositis der MASCC 2019

Erkrankung	Behandlungs-modalität	Referenz (Jahr)	LoE	MASCC Guideline
Prophylaxe				
solide Tumoren	Chemotherapie - 5-FU Bolusgabe	RCT	II	Patient*innen, die eine Bolus-5-FU-Chemotherapie erhalten, wird eine 30-minütigen orale Kryotherapie empfohlen, um einer OM vorzubeugen
		Baydar2005 [557]		
		Cascinu1994 [558]		
		Katranci 2012 [493]		
		Mahood 1991 [559]		
		Nikoletti 2005 [560]		
		Papadeas2007 [561]		
		Sorensen 2008 [534]		
		Non-RCT		
		Farrington 2014 [562]		
		Yokomizo 2004 [519]		
solide Tumoren	Chemotherapie 5-FU kontinuierliche Infusion	RCT	III	keine Empfehlung möglich
		Rocke1993 [496]		
		Non-RCT		

Erkrankung	Behandlungs-modalität	Referenz (Jahr)	LoE	MASCC Guideline
		Yokomizo2004 [519]		
solide Tumoren	Chemotherapie (nicht 5-FU) kurzfristige Infusion/ kurze Halbwertszeit	RCT	III	keine Empfehlung möglich
		Karagozoglu 2005 [563]		
		Non-RCT		
		Dreicer1997 [564]		
		Edelman 1998 [565]		
		Gandara1997 [566]		
hämatologische Neoplasien	HSZT(inkl. Konditionierung mit Melphalan)	RCT	II	Empfehlung zur oralen Anwendung von Kryotherapie zur Vorbeugung der OM bei Patient*innen, die sich einer autologen HSZT (Konditionierung mit hochdosiertem Melphalan) unterziehen
		Askarifar 2016 [567]		
		Gori 2007 [568]		
		Lilleby 2006 [569]		
		Salvador 2012 [570]		
		Svanberg 2007 [571] / 2010 [572]		
		Non-RCT		
		Aisa 2005 [573]		

Erkrankung	Behandlungs- modalität	Referenz (Jahr)	LoE	MASCC Guideline
		Batlle 2014 [574]		
		Bhatt 2010 [575]		
		Chen 2017 [576]		
		de Paula 2015 [577]		
		Dumontet 1994 [578]		
		Mori 2006 [579]		
		Ohbayashi 2008 [580]		
		Sato 2006 [581]		
		Vokurka 2011 [582]		
		Vokurka 2012 [583]		
		Vokurka 2014 [584]		
Therapie				
solide Tumoren	Chemotherapie	Erden 2017 [585]	III	keine Empfehlung möglich
Quelle: Correa et al. 2019 [489]				

In der Leitlinie der MASCC von 2019 haben zwei neue randomisierte Studien dazu beigetragen, dass die Kryotherapie zur Prophylaxe der OM bei Patient*innen, die hochdosiertes Melphalan als Konditionierung für eine HSZT erhalten, durchgeführt werden soll [489]. Beide Studien vergleichen eine Basis-Mundpflege bzw. eine Mundspülung mit NaCl mit einer Basis-Mundpflege bzw. eine Mundspülung mit NaCl plus Kryotherapie [567], [570]. Die zusätzliche Kryotherapie zeigt eine Reduktion des Schweregrades der OM. Weitere Studien unterstreichen diese Ergebnisse: In der Studie von Marchesi et al. 2017 war die Kryotherapie der Standardtherapie in der Prävention der OM bei Patient*innen mit autologer Stammzelltransplantation und Konditionierungschemotherapie mit Melphalan überlegen; die Inzidenz der OM jedes Schweregrades lag in der Interventionsgruppe bei 16,7 % (6/36) vs. 58,3 % (21/36) in der Kontrollgruppe [555]. Baysal et al. konnten diesen Effekt in einer kleinen, nicht-randomisierten Studie mit 32 Patient*innen im gleichen klinischen Setting nicht reproduzieren [554]. Walladbegi et al. 2022 untersuchten in einer Phase-III-Studie an 172 Patient*innen mit Konditionierungschemotherapie zwei verschiedene Kühlungstechniken und verglichen Eis mit einer intraoralen Kühlungsvorrichtung. In beiden Gruppen war die Kryotherapie effektiv wirksam in der Prophylaxe der OM [556].

7.3.3.2 Low-Level-Lasertherapie = Photobiomodulierende Therapie (PBM)

7.11	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Die Photobiomodulierende Therapie kann zur Prophylaxe der oralen Mukositis im Rahmen der HSZT mit einem der vorgeschlagenen Protokolle durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1	[586], [587], [588], [589], [590], [591], [592], [497]	
	Starker Konsens	

Die MASCC-Leitlinie von 2019 [497] empfiehlt die Anwendung einer intraoralen photobiomodulierenden Therapie (PBM, entsprechend der Therapie mit Low Level Laser) für erwachsene Patient*innen im Rahmen einer HSZT mit Hochdosischemotherapie, mit oder ohne Gesamtkörperbestrahlung mit einem der definierten Protokolle.

In der Update-Recherche fand sich eine weitere Metaanalyse von Machado da Silva et al. 2022; diese hatte bezüglich der Literatur eine Schnittmenge mit der MASCC-Leitlinie, aber auch einige neuere Arbeiten wurden berücksichtigt [593]. Auch in dieser Analyse zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Anwendung des PBM in der Prophylaxe der HSZT.

Die Datenlage zum extraoralen Laser zur Prophylaxe der OM bei HSZT ist deutlich schwächer. Bislang liegt nur ein RCT vor [594].

Um eine Empfehlung zu PBM zur Therapie der oralen Mukositis bei HSZT auszusprechen, reicht die Evidenz noch nicht aus (siehe [Kapitel 7.4.3](#))

Tabelle 38: Protokolle für die intraoralen Photobiomodulationstherapie zur Prophylaxe der OM

Wellenlänge (nm)	mW/cm ²	Dauer (sec/pkt)	Energiedichte (J/cm ²)	Punkte Größe	Anzahl Punkte	Dauer
632,8	31,25	40	1,0	0,8	18	5 Tage, Beginn nach Ende der Konditionierung
650	1.000	2	2,0	0,04	54-70	7 - 13 Tage, ab Beginn Konditionierung bis 2 Tage nach HSZT

7.3.3.3 Glutamin

7.12	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Glutamin intravenös soll nicht zur Prophylaxe der oralen Mukositis bei HSZT (mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung) angewendet werden.	
Level of Evidence 1	[514] , [429] , [595] , [596] , [597] , [598]	
	Starker Konsens	

Die Studienlage zur intravenösen Gabe von Glutamin in der Prophylaxe der OM bei HSZT ist widersprüchlich. Während zwei RCTs einen positiven Effekt postulieren [\[598\]](#), [\[597\]](#), zeigten vier weitere RCTs keine positive Wirkung [\[429\]](#), [\[595\]](#), [\[596\]](#). Da Pytlik et al. 2002 darüber hinaus einen statistisch signifikanten Zusammenhang der Glutaminbehandlung mit dem Rezidivrisiko ($p = 0,02$) und dem Mortalitätsrisiko ($p = 0,05$) nachweisen konnten, wird von der intravenösen Anwendung von Glutamin in diesem Setting – auch seitens der MASCC – abgeraten [\[514\]](#).

7.3.3.4 Pentoxifyllin

7.13	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Pentoxifyllin per os sollte nicht zur Prophylaxe der oralen Mukositis bei HSZT (mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung) angewendet werden.	
Level of Evidence 3	[511] , [599] , [515] , [600] , [601]	
	Starker Konsens	

Pentoxifyllin ist ein Vasodilatans und zählt zu den Rheologika, es verbessert die Fließeigenschaften des Blutes, dessen Viskosität und wird bei Durchblutungsstörungen eingesetzt. Da außerdem antiinflammatorische Eigenschaften vermutet wurden, wurde sein Einsatz zur Reduktion der Toxizität bei Patient*innen mit Knochenmarktransplantation untersucht [\[599\]](#). Bereits in der MASCC-Leitlinie von 2013 wurde auf Basis der vorhandenen Evidenz die Empfehlung formuliert, dass Pentoxifyllin in diesem klinischen Setting nicht zur Prophylaxe der OM verabreicht werden sollte [\[511\]](#). Grundlage dieser Empfehlung sind die Studien von Attal, M. et al. 1993, van der Jagt, RH et al. 1994 und Ferrà, C et al. 1997, die keine Wirksamkeit nachweisen konnten [\[599\]](#), [\[600\]](#), [\[601\]](#). Die Empfehlung hat sich im Leitlinienupdate der MASCC 2019 nicht geändert, da keine weitere Evidenz existiert [\[515\]](#).

7.3.3.5 Pilocarpin

7.14	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Pilocarpin per os sollte nicht zur Prophylaxe der oralen Mukositis bei HSZT (mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung) angewendet werden.	
Level of Evidence 2	[511] , [515] , [602]	
	Starker Konsens	

Pilocarpin ist ein direktes Parasympathomimetikum mit einer nichtselektiven Muscarinrezeptor- und geringfügigen Beta-Adrenozeptoren-Aktivität. Außerdem stimuliert Pilocarpin die Speichelsekretion [\[603\]](#). In einer prospektiven, doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie (n = 36) wurde die systemische Verabreichung von Pilocarpin (p.o.) zur Vorbeugung einer oropharyngealen Mukositis bei Patient*innen, die vor autologer HSZT eine Hochdosismchemotherapie mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung erhalten, untersucht. Pilocarpin hatte keinen Nutzen hinsichtlich der Häufigkeit, des Schweregrads oder der Dauer einer Mukositis [\[602\]](#).

7.3.3.6 Weitere untersuchte Substanzen

7.15	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 4	Für folgende Substanzen liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz in der Prophylaxe der oralen Mukositis unter Hochdosisschemotherapie zu rechtfertigen: • Calcitriol • Calciumphosphat, Mundspülung • Chlorhexidin • Clarithromycin • Colchizin • Erythropoetin, topisch • Elementardiäten (ED) • Glutamin • Immunglobuline • Kamille • Kräuter-Spüllösung (Matricaria recutita und Mentha piperita) • Misoprostol • N-Acetyl-Cystein • Nystatin • Povidon-Jod • Propanthelin • Selen • Traumeel S® • Zink	
	[480], [548], [514], [515], [513], [604], [605], [606], [546], [511], [607], [512], [504], [608], [609] 4: Die zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation ist in der untenstehenden Tabelle angegeben.	
	Starker Konsens	

Tabelle 39: Substanzspezifische Literatur

Substanz	Kommentar
Calcitriol biologisch aktive Form des Vitamin D (auch: 1 α ,25-Dihydroxycholecalciferol)	Leitlinienadaptation Yarom et al. 2019 [514] zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Hamidieh et al. 2016 [610] • doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie • 28 Patient*innen • Calcitriol (0,025 μg) vs. Placebo-Kapseln • kein signifikanter Unterschied

Substanz	Kommentar
	→ keine Empfehlung aufgrund fehlendem Wirksamkeitsnachweis
Calciumphosphat, Mundspülung übersättigte Elektrolytlösung zur Befeuchtung der Schleimhäute	Leitlinienadaptation Yarom et al. 2019 [514] prophylaktischen Einsatz dieser Mundspülungen im Rahmen von HSZT zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: [575] , [611] , [612] , [613] , [614] , [615] , → keine Empfehlung aufgrund mangelnder Studienqualität
Chlorhexidin Antiseptikum zur Therapie von Entzündungen im Mundraum, antibakterielle Wirksamkeit.	Leitlinienadaptation Hong et al. 2019 [480] → keine Empfehlung aufgrund unzureichender bzw. widersprüchlicher Evidenz Chlorhexidin wird in manchen Studien als Vergleichsarm eingesetzt, allein oder kombiniert z.B. mit Kryotherapie oder Laser Harman et al. 2019 [606] • nicht-randomisierte Kontrollstudie, n = 83 • drei verschiedene Spüllösungen: Chlorhexidin mit Benzydamin gemischt, Calcium-Phosphat-Lösung und Schwarzbeeren-Sirup • keine davon zeigte eine eindeutige Überlegenheit
Clarithromycin Breitspektrumantibiotikum	Leitlinienadaptation Saunders et al. 2013 [546] und 2020 [504] zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Yuen et al. 2001 [616] • offene prospektive Studie an 70 Patient*innen • Wirkung der Clarithromycin-Prophylaxe auf OM als Folge einer konditionierenden Chemotherapie bei BMT • Clarithromycin (n = 35) vs. Kontrollgruppe (n = 35)

Substanz	Kommentar
	seltener zu schwerer OM als bei unbehandelten Kontrollpersonen → keine Empfehlung aufgrund unzureichender Evidenz
Colchizin Alkaloid der Herbstzeitlosen	Garavito et al. 2008 [609] - einarmige nicht-randomisierte Studie mit historischer Kontrollgruppe - n = 82 Patient*innen mit hämatologischen Erkrankungen - Colchizin-Mundspülung vs. NaCl 0,9 % Mundspülung (historische Kontrollgruppe) - signifikante Reduktion der Ausprägung und Dauer der oralen Mukositis - Colchizin wurde von den Patient*innen sehr gut toleriert → keine Empfehlung aufgrund unzureichender Evidenz
Erythropoetin, topisch Glykoprotein-Hormon der Erythropoese	Hosseinjani et al. 2017 [605] - randomisiert, Placebo kontrollierte doppelt verblindete Studie - Erythropoietin als Mundspüllösung zur Prophylaxe der OM bei HSZT an 80 Patient*innen mit hämatologischen Neoplasien - deutlich geringere Inzidenz der Mukositis I-IV von 27,5 % vs. 77,5 % der Patient*innen - Dauer der Mukositis und Maximum sowie Mittelwert der OM waren reduziert → keine Empfehlung aufgrund unzureichender Evidenz
Elementardiäten (ED) leicht verdauliche, ballaststofffreie niedermolekulare Diät Formulierungen enthalten Aminosäuren, Kohlenhydrate, Vitamine, Mineralien mit geringem Fettanteil und gelten als gute Quelle von L-Glutamin	Leitlinienadaption Yarom et al. 2019 [514] zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Morishita et al. 2016 [617] 73 Patient*innen, die sich einer HSZT unterziehen - Kohortenstudie: ED vs. Non-ED

Substanz	Kommentar
	Grade 3 - 4 ED vs. Non-ED (25 % vs. 48 %; p = 0,06) → keine Empfehlung aufgrund unzureichender Evidenz
Glutamin oral nicht essenzielle Aminosäure, Hauptenergieträger für Zellen mit hoher Umsatzrate	Leitlinienadaptation Yarom et al. 2019 [514] Glutamin, oral zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: - Anderson et al. 1998 [618] - Coghlin et al. 2000 [418] - Aquino et al. 2005 [619] → keine Empfehlung aufgrund widersprüchlicher Evidenz
Immunglobuline Konzentrate homologer IgG-Antikörper, intravenöse Verabreichung	Leitlinienadaptation Nicolatou-Galitis et al. 2013 [607] und Ariyawardana et al. 2019 [548] zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Plevová et al. 1997 [620] 2 Case-Reports (15 und 5 Jahre mit Leukämie) - HD-Methotrexat → keine Empfehlung aufgrund unzureichender Evidenz
Kamille Pflanzenart aus der Familie der Korbblütler	Leitlinienadaptation Yarom et al. 2020 [515] zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: - Braga et al. 2015 [621] → keine Empfehlung aufgrund unzureichender Evidenz Review: de Lima Dantas (2021) [604] - Braga et al. 2015 [621] - Pourdeghatkar et al. 2017 [622] - Schlussfolgerung der Autor*innen: Kamille ist für die Prävention der OM unter HSZT geeignet ist. Bei Anwendung im Kontext HSZT muss besonders auf die Vermeidung von

Substanz	Kommentar
	Keimbelastung geachtet werden. Definierte Lösungen eignen sich daher eher als Tee. Für eine positiv-Empfehlung reichen diese Daten nicht. Bei der Konzeption von Prophylaxemaßnahmen sind allerdings die geringen Kosten, der geringe Aufwand und die fehlenden Nebenwirkungen zu berücksichtigen, die alle für einen Einsatz von Kamille sprechen.
Kräuter-Spüllösung (Matricaria recutita und Mentha piperita)	Tavakoli et al. 2016 [608] • monozentrische, randomisierte, doppelblinde Studie mit 60 Patient*innen unter HSZT • Kräuter-Spüllösung (Matricaria recutita und Mentha piperita) n = 27 vs. Placebo n = 33 • Kräuter-Gruppe: signifikant weniger Schmerz, Trockenheit und Schluckbeschwerden in den Tagen nach HSZT → keine Empfehlung aufgrund unzureichender Evidenz
Misoprostol Prostaglandin E1-Analogon	Leitlinienadaption Nicolatou-Galitis et al. 2013 [607] und Ariyawardana et al. 2019 [548] zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Duenas-Gonzalez et al. 1996 [550] • Patient*innen mit hämatologischen und soliden Tumoren, • hochdosierte Chemotherapie vor der HSZT • Misoprostol-Tabletten (n = 9) vs. Placebo-Kontrollgruppe (n = 7) • Studie wurde aufgrund des signifikanten Unterschieds in der Häufigkeit und Schwere der OM zugunsten der Placebo-Patient*innen vorzeitig abgeschlossen. → keine Empfehlung aufgrund unzureichender Evidenz
N-Acetyl-Cystein	Leitlinienadaption Yarom et al. 2020 [515]

Substanz	Kommentar
Mukolytikum, hauptsächlicher Einsatz in der Therapie der Bronchitis	zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Moslehi, A et al. 2014 [623] • Prophylaxe der OM bei HSZT • NAC (100 mg/kg/day) (n = 38) vs. Placebo (n = 42) • signifikanter Unterschied in der Inzidenz und Dauer von III/IV OM → keine Empfehlung aufgrund unzureichender Evidenz
Nystatin Fungizid bei Candida albicans Infektionen	Leitlinienadaptation Saunders et al. 2013 [546] zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Epstein et al. 1992 [551] • 86 Leukämie-Patient*innen (CTx und BMT) • Nystatin-Mundspüllösung mit (n = 16) und ohne Chlorhexidin (n = 34) vs. NaCL-Spüllösung • keine Reduktion der Mukositis → keine Empfehlung aufgrund unzureichender Evidenz
Povidon-Jod Antiseptikum	Leitlinienadaptation Saunders et al. 2013 [546] und 2020 [504] zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Vokurka et al. 2005 [486] • multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie mit 132 HSZT-Patient*innen • kein Unterschied zwischen Mundspülung mit Povidon-Jod oder Kochsalzlösung → keine Empfehlung aufgrund unzureichend und widersprüchlicher Evidenz
Propanthelin Parasympatholytika	Leitlinienadaptation Jensen et al. 2013 [511] und Yarom et al. 2019 [514] zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation:

Substanz	Kommentar
	• 3 kleine Studien zur Prävention von OM bei HSZT-Patient*innen: Ahmed et al. 1993 [624], Oblon et al. 1997 [625], Sato et al. 2006 [581] • alle Studien wiesen erhebliche Einschränkungen in Design und Umsetzung auf. → keine Empfehlung aufgrund unzureichender und widersprüchlicher Evidenz CAVE: reduzierte Speichelsekretion
Selen essenzielles Spurenelement	Verweis: S3-Leitlinie Komplementärmedizin
Traumeel S® homöopathisches Arzneimittel, Anwendung bei entzündlichen und degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates, erhältlich als Creme und in Tablettenform	Leitlinienadaptation Yarom et al. 2013 [512] und 2020 [515] zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Oberbaum et al. 2001 [626] • randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde klinische Studie mit 30 pädiatrischen Patient*innen • Traumeel S® vs. Placebo • keine Mukositis: 33 % vs. 7 % → keine Empfehlung aufgrund unzureichender Evidenz
Zink essenzielles Spurenelement	Leitlinienadaptation Yarom et al. 2019 [514] zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: • Mansouri et al. 2012 [627] • Hayashi et al. 2014 [628] → keine Empfehlung aufgrund unzureichender Evidenz

7.4 Therapie der oralen Mukositis

7.4.1 Allgemeine Maßnahmen zur Therapie oraler Mukositis

7.4.1.1 Orale Mundpflegeprotokolle

7.16	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Orale Mundpflegeprotokolle sollten begleitend zur Therapie der oralen Mukositis fortgeführt werden. Ein spezieller Zusatz wird nicht empfohlen.	
Level of Evidence 4	[533], [629]	
	Starker Konsens	

Mundpflegeprotokolle

Die Mehrzahl der Studien evaluierte die Wirksamkeit von Mundpflegeprotokollen zur Prävention oraler Mukositis. Lediglich zwei Studien untersuchten den Effekt spezifisch bezüglich der Behandlung der OM [629], [533]. Die meisten Studien zur präventiven Wirkung führten jedoch die Mundpflegeprotokolle weiter, wenn Patient*innen eine OM im Laufe der Studie entwickelten.

Gemischte-Lösungen zur Mundspülung

Lediglich eine Studie evaluierte die Wirksamkeit gemischter Lösungen zur Mundspülung bei der Behandlung bestehender OM [630]. Der wichtigste Bestandteil dieser Mischungen sind topische Anästhetika (z.B. Lidocain). Die Wirksamkeit in der Analgesie ist für die Einzelsubstanzen belegt (s.u.).

7.4.2 Therapie oraler Mukositis bei Chemotherapie

7.4.2.1 Low-Level-Lasertherapie - Photobiomodulierende Therapie (PBM)

7.17	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Level of Evidence 4	Für die Anwendung von photobiomodulierender Therapie (PBM) zur Therapie von oraler Mukositis bei Chemotherapie liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.	
	[631], [632], [633], [497]	
	Starker Konsens	

Aufgrund unzureichender Evidenz existiert in der MASCC-Leitlinie [497] keine Empfehlung für die Therapie einer OM mit PBM. Auch wenn mittlerweile drei Studien mit positiven Effekten bezüglich der Lasertherapie bei Chemotherapie-induzierter OM außerhalb der Hochdosistherapie mit HSZT, z.B. bei 5-FU-Gabe vorliegen, ist wegen kleinen Fallzahlen, unterschiedlich angewendeten Wellenlängen und Behandlungszeiten sowie fehlender Randomisierung der Effekt nicht vergleichbar [631], [632], [633].

7.4.2.2 Opioidgabe

7.18	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Bei schmerzhafter Mukositis durch Chemotherapie sollen Opioide in der Therapie eingesetzt werden, wenn periphere Analgetika keine ausreichende Schmerzlinderung erreichen.	
Level of Evidence 2	[634], [635], [504], [636], [637], [638], [639], [640], [641], [642], [643], [546]	
	Starker Konsens	

Die Gabe von Opioiden in retardierter Form zur systemischen Schmerztherapie ist effektiv und etabliert. Es handelt sich um eine medizinische Standardbehandlung, die dem WHO-Schema zur Schmerztherapie folgt. Obwohl die Studien die Anwendung lediglich in der Risikogruppe der Patient*innen mit HSZT und mehrheitlich die Applikation über PCA-Pumpen untersuchten, besteht Konsens unter den Expert*innen, dass die Empfehlung auf alle Patient*innen mit Mukositis-bedingten Schmerzen zu erweitern ist [546], [636], [637], [638], [639], [640], [641], [642], [643], [504].

Topische Opioide

Die Anwendung von topischen Opioiden wurde ausschließlich in Radiochemotherapie-Settings erhoben, hier zeigte sich nur ein sehr geringer Effekt. Bei fehlenden Studien zur Chemotherapie-induzierten Mukositis ist eine Übertragung der Ergebnisse nicht sinnvoll [635], [634].

7.4.2.3 Mundspülung mit Doxepin

7.19	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad 0	Mundspülung mit Doxepin (0,5 %) kann bei Schmerzen durch orale Mukositis nach Chemotherapie angewendet werden. (OFF-LABEL)	
Level of Evidence 3	[644] , [645]	
	Starker Konsens	

Doxepin ist ein trizyklisches Antidepressivum mit analgetischen Eigenschaften. Zwei Studien von Epstein et al. untersuchten dessen Wirksamkeit bei topischer Anwendung als Mundspüllösung zur Linderung von Schmerzen bei OM [\[644\]](#), [\[645\]](#). Beide Studien sind nicht placebokontrolliert, schließen sowohl Radio- als auch Chemotherapie und HSZT verursachte Mukositiden ein und haben mit neun bzw. 41 Patient*innen eine geringe Fallzahl. In beiden Studien konnte eine Schmerzlinderung nach fünf Minuten erreicht werden, die bis zu sechs Stunden anhielt.

Eine placebokontrollierte Studie von Leenstra et al. 2014 zur Anwendung von Doxepin bei 155 Patient*innen unter Radiotherapie mit oder ohne Chemotherapie bestätigt dessen analgetischen Effekt. Als Nebenwirkungen wurde ein Stechen oder Brennen, unangenehmer Geschmack oder Schläfrigkeit unter Doxepin beobachtet [\[646\]](#).

Die Anwendung erfolgt z.B. mit 1 Ampulle (2 ml) Doxepin-HCl 28,26 mg (entspricht 25 mg Doxepin) verdünnt auf 5 ml mit Wasser ad injektionem.

7.4.2.4 Sucralfat

7.20	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Sucralfat soll nicht zur Therapie der oralen Mukositis bei Chemotherapie eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1	[546] , [504] , [647] , [648]	
	Starker Konsens	

Zwei randomisierte kontrollierte und doppelblinde Studien mit n = 131 und n = 40 Patient*innen untersuchten die Wirkung von Sucralfat in der Therapie der Chemotherapie-induzierten OM. Beide zeigten keinen Unterschied bezüglich Dauer und Schwere der OM zwischen den Gruppen. Diese Studienergebnisse rechtfertigen eine Empfehlung gegen die Anwendung von Sucralfat [\[647\]](#), [\[648\]](#).

7.4.2.5 Weitere untersuchte Substanzen

7.21	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 2 4	Für folgende Substanzen liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zur Therapie der oralen Mukositis bei Chemotherapie zu rechtfertigen: • Benzocain • Chlorhexidin • Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) • Dyclonin • Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF) • Honig • Indometacin • Plantago major	
	[649], [589], [513], [650], [651], [585], [652], [653], [654], [655], [517], [656], [657] 2: für Chlorhexidin, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF), Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF), Plantago major 4: für Benzocain, Dyclonin, Honig, Indometacin	
	Starker Konsens	

Tabelle 40: Substanzspezifische Literatur

Substanz	Kommentar
Benzocain Lokalanästhetikum	Leitlinienadaption Saunders et al. 2013 [546] und 2020 [504] • LeVeque et al. 1992 [660] → keine Empfehlung aufgrund unzureichender Evidenz
Chlorhexidin Antiseptikum zur Therapie von Entzündungen im Mundraum, antibakterielle Wirksamkeit.	Leitlinienadaptation Hong et al. 2019 [480] Dodd et al. 2000 [658] → keine Empfehlung aufgrund unzureichender und widersprüchlicher Evidenz Erden et al. 2016 [585] • randomisiert kontrollierte Studie zur Therapie von III/IV oraler Mukositis bei Patient*innen mit Chemotherapie • Chlorhexidin (n = 30) vs. Kryotherapie (n = 30) vs. Standard Care (n = 30)

Substanz	Kommentar
	• Zeit vom Beginn der Therapie zur Wiederaufnahme der oralen Ernährung war mit Chlorhexidin signifikant kürzer als mit Kryotherapie oder Standard-Mundspüllösung → keine Empfehlung aufgrund begrenzter Evidenz
Dyclonin Lokalanästhetikum	Leitlinienadaptation Saunders et al. 2013 [546] und 2020 [504] • Carnel et al. 1990 [661] → keine Empfehlung aufgrund unzureichender Evidenz
Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) Mundspüllösung bzw. subkutane Anwendung	Leitlinienadaptation Logan et al. 2020 [513] zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Wang et al. 2016 [659] • Kohorten-Studie mit 14 Patient*innen in fortgeschrittenen Stadien → keine Empfehlung aufgrund begrenzter Evidenz
Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF) Mundspüllösung bzw. subkutane Anwendung	Leitlinienadaptation Raber-Durlacher et al. 2013 [654] und Logan et al. 2020 [513] zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Ibrahim et al. 1997 [652] • 24 Patient*innen • GM-CSF Mundspüllösung 4-6x/d • signifikante heilende Wirkung auf den Schweregrad, die Morbidität und die Dauer der OM Hejna et al. 2001 [653] • prospektive, kontrollierte, randomisierte Studie • GM-CSF topisch (n =15) vs. Antiseptikum (Povidon-Jod) und Amphotericin B (n = 16) • deutlich verkürzte Dauer durch die topische Anwendung von GM-CSF

Substanz	Kommentar
	→ keine Empfehlung aufgrund unzureichender und widersprüchlicher Evidenz Cochrane Reviews: • Clarkson et al. 2010 [650] • Worthington et al. 2010 [651] → topische oder systemische GM-CSF Gabe kann nicht zur Prophylaxe oder Behandlung der OM empfohlen werden
Honig	Raeessi et al. 2014 [649] • doppelt verblindet, randomisierte Studie • 75 Patient*innen unter CTx • optisch und geschmacklich gleiche sirupartige Lösungen: Honig vs. Honig plus Instant-Kaffee vs. Betamethason → Die Behandlung „Honig plus Instant-Kaffee“ war die wirksamste Methode zur Behandlung der OM Münstedt et al. 2019 [662] Die Autor*innen des Reviews beurteilen die Evidenz zur Sicherheit und Effektivität von Honig in der Therapie Chemotherapie induzierter OM als „gut“ → keine Empfehlung des Leitlinienpanels, da Honig eine variierende chemische Zusammensetzung aufweist. Honig ist nicht verordnungsfähig.
Indometacin nicht-steroidales Antiphlogistikum (NSAR)	Hata et al. 2021 [656] • einarmige prospektive Studie • 20 Patient*innen mit soliden Tumoren unter CTx oder zielgerichteter Therapie • signifikante Schmerzreduktion innerhalb von 30 Minuten nach Anwendung Nagaoka et al. 2021 [655] • randomisierte, Placebo kontrollierte Doppelblindstudie • 60 Patient*innen mit CTx und/oder Strahlentherapie • Indometacin Mundspray vs. Placebo • signifikante Schmerzreduktion der Intervention im Vergleich mit Placebo,

Substanz	Kommentar
	30 Minuten nach Anwendung bis zu 180 Minuten
Plantago major Breitwegerich oder Großer Wegerich	Cabrera-Jaimje et al. 2018 [657] • randomisiert kontrollierte Phase III Studie • n = 45 Patient*innen mit soliden Tumoren unter Chemotherapie ohne RT • Breitwegerichextrakt vs. Chlorhexidin 0,12 % vs. Natriumbicarbonat • keine Unterschiede bezüglich der Schmerzintensität in allen drei Gruppen → keine Empfehlung aufgrund unzureichender Evidenz

7.4.3 Therapie der oralen Mukositis bei HSZT

7.4.3.1 Low-Level-Lasertherapie = Photobiomodulierende Therapie (PBM)

7.22	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Level of Evidence 3	Für die Anwendung von photobiomodulierender Therapie (PBM) zur Therapie von oraler Mukositis bei Patient*innen mit HSZT (mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung) liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.	
	[663] , [664] , [665] , [588]	
	Starker Konsens	

Zwei Studien, ein RCT [\[665\]](#) und eine klinische Studie ohne Kontrollgruppe [\[588\]](#), evaluierten an insgesamt 66 Patient*innen die Wirksamkeit von PBM zur Therapie von OM bei Patient*innen mit HSZT - mit einer Laser-Energiedichte von 2 J/cm² [\[665\]](#) bzw. 4 J/cm² [\[588\]](#). Für die Therapiestudie ergab sich eine Vermeidung der Entwicklung von OM $\geq$ 3 WHO-Skala von 11 % (95 % KI: 1 - 35 %) [\[665\]](#). Aufgrund der verfügbaren Evidenz ist daher keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von Low-Level-Lasertherapie zur Therapie von oraler Mukositis bei HSZT möglich.

7.4.3.2 Opiode

7.23	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Schmerzen sollten Opiode in der Therapie der oralen Mukositis bei HSZT (mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung) eingesetzt werden, wenn periphere Analgetika keine ausreichende Schmerzlinderung erreichen.	
Level of Evidence 1	[546] , [638] , [636] , [637] , [639] , [640] , [641] , [642] , [643] , [504]	
	Starker Konsens	

Die Gabe von Opioiden zur systemischen Schmerztherapie ist effektiv und etabliert. Es handelt sich um eine medizinische Standardbehandlung, die dem WHO-Schema zur Schmerztherapie folgt. Das Konzept der Patient*innen-kontrollierten Analgesie bezieht sich meistens auf die i.v. Gabe von Opioidanalgetika, wie z.B. Morphin oder Hydromorphon. Dabei haben die Patient*innen die Möglichkeit, die Schmerzen über eine selbstapplizierte Bolusgabe zu kontrollieren. Sieben RCT haben die Wirksamkeit der Patient*innen-kontrollierten Analgesie zum Schmerzmanagement bei OM unter HSZT evaluiert [\[638\]](#), [\[639\]](#), [\[640\]](#), [\[642\]](#), [\[641\]](#), [\[637\]](#), [\[636\]](#), [\[643\]](#). Die Studien verglichen entweder unterschiedliche Opiode, oder sie verglichen die Patient*innen-kontrollierte Bolusgabe versus Dauerinfusion oder verschiedene Methoden des Monitorings. In allen sieben Studien konnte übereinstimmend festgestellt werden, dass die Patient*innen-kontrollierte Analgesie die Schmerzen, die im Zusammenhang mit einer OM entstehen, wirksam behandelt werden konnten. Darüber hinaus führte die Patient*innen-kontrollierte Analgesie zu einem geringeren Verbrauch an Opioiden [\[638\]](#), [\[641\]](#), [\[643\]](#).

7.4.3.3 Andere Substanzen

7.24	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 4	Für folgende Substanzen liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zur Therapie der oralen Mukositis bei Patient*innen mit HSZT (mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung) zu rechtfertigen: • Benzydamin • Calciumphosphat • Diphenhydramin • Methadon • Mesalazin • Prostaglandin E2	
	[607] , [548] , [514] , [546] , [504] 4: Die zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation ist in der untenstehenden Tabelle angegeben.	
	Starker Konsens	

Tabelle 41: Substanzspezifische Literatur

Substanz	Kommentar
Benzydamin Lokalanästhetikum	Leitlinienadaption Nicolatou-Galitis et al. 2013 [607] und Ariyawardana et al. 2019 [548] zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaption: • Sonis et al. 1985 [666] • Schubert et al. 1987 [667] • Lever et al. 1987 [668] → keine Empfehlung aufgrund unzureichender Evidenz
Calciumphosphat übersättigte Elektrolytlösung zur Befeuchtung der Schleimhäute	Leitlinienadaption Yarom et al. 2019 [514] zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaption: Raphael et al. 2014 [669]: • placebokontrollierte, doppelblinde Studie • 29 Kinder unter CTx oder HSZT mit > Grad 1 Mukositis • Calciumphosphat vs. NaCl 0,9 % • Placebo-Mundspülung • kein Vorteil von Calciumphosphat gegen über Placebo → keine Empfehlung aufgrund unzureichender Evidenz
Diphenhydramin H1-Antihistaminikum	Leitlinienadaption Nicolatou-Galitis et al. 2013 [607] und Ariyawardana et al. 2019 [548] zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaption: Thurhal et al. 2000 [670] • nicht-kontrollierte Studie • 31 Patient*innen (HD-CTx: n = 9 und n = 22: HSZT) • Lidocain, Diphenhydramin und Natriumbicarbonat in Kochsalzlösung • wirksame Symptumlinderung Dodd et al. 2000 [658] • Diphenhydramin in Kombination mit Lidocain und Aluminiumhydroxid

Substanz	Kommentar
	(Maalox) ("magic" mouthwash) vs. Chlorhexidin 0,12 % vs. Salz und Soda in Wasser • randomisierte, doppelblinde Studie • 142 Patient*innen • keine signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zum Verschwinden der OM zwischen den drei Gruppen → keine Empfehlung aufgrund unzureichender und widersprüchlicher Evidenz
Methadon vollsynthetisch hergestelltes Opiod mit starker analgetischer Wirksamkeit	Leitlinienadaption Saunders et al. 2013 [546] und 2020 [504] → keine Empfehlung aufgrund unzureichender Evidenz
Mesalazin Aminosalicylat, Einsatz v.a. bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	Leitlinienadaption Nicolatou-Galitis et al. 2013 [607] und Ariyawardana et al. 2019 [548] zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Rymes et al. 1996 [671] • offene, nicht-randomisierte Studie • 12 Patient*innen mit hämatologischen Malignomen mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit oder ohne HSZT • tägliche topische Anwendung von Mesalazin • gewisse Linderung der Symptome (10/12 Pat. mittels Fragebogen) → keine Empfehlung aufgrund unzureichender Evidenz
Prostaglandin E2 wirkt schleimhautprotektiv über Induktion der Bikarbonat- und Muzinsekretion	Leitlinienadaption Nicolatou-Galitis et al. 2013 [607] und Ariyawardana et al. 2019 [548] zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Pretnar et al. 1989 [672] • CTx mit oder ohne Schädelbestrahlung oder HD-CTx vor HSZT • Prostaglandin E2 Lutschtabletten (n = 11) vs. herkömmliche Mundspüllösung (n = 3)

Substanz	Kommentar
	9 von 11 in der Interventionsgruppe beschrieben eine Besserung der oralen Mukositis → keine Empfehlung aufgrund unzureichender Evidenz

7.5 Zusammenfassung

Tabelle 42: Zusammenfassung

Prophylaxe der oralen Mukositis			
		Empfehlungs- grad	Level of Evidenz
<i>patient*innenbezogenes Risiko für orale Mukositis</i>			
Zu den individuellen Risikofaktoren, die die Inzidenz und Ausprägung der oralen Mukositis erhöhen, zählen: - schlechte Mundgesundheit und -hygiene - reduzierter Speichelfluss - genetische Faktoren - eingeschränkte Nieren-/ Leberfunktion - vorausgegangene Tumorthherapie (z.B. Kopf-Hals-Tumore) - Alter - Geschlecht	EK		
<i>standardisierte Mundpflege</i>			
Standardisierte Mundpflege zur Prophylaxe oraler Mukositis <u>soll</u> 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 - Mundspülung (= regelmäßige Mundbefeuchtung) - Pflege der Zähne mit einer weichen Zahnbürste - Reinigung der Zahnzwischenräume mit Zahnseide und/oder Interdentalbürsten - Vermeidung von Noxen (alkohol- oder zuckerhaltige Lösungen, Tabak, scharfe und heiße Speisen, säurehaltige		A	5

Lebensmittel) e. fortlaufende Kontrolle auf Läsionen und Schmerzen 2. risikoadaptierte vorbeugende Maßnahmen durch den Zahnarzt 3. engmaschige klinische Kontrolle			
Mundspülung mit Wasser oder NaCl			
Patient*innen mit einem Risiko für orale Mukositis <u>sollen</u> angeleitet werden, regelmäßig prophylaktische Mundspülungen durchzuführen.		A	5
Die Mundspülung <u>sollte</u> mit Wasser oder NaCl 0,9% erfolgen. Der Nutzen anderer Inhaltsstoffe ist nicht belegt.		B	3
orale Kryotherapie- Schleimhautkühlung durch Lutschen von Eiswürfeln			
Orale Kryotherapie (Lutschen von Eiswürfeln) über 30 Minuten <u>soll</u> zur Prophylaxe der oralen Mukositis unter Chemotherapie mit Bolus 5-Fluorouracil angewendet werden.		A	1
Low-Level-Lasertherapie (LLL) = Photobiomodulierende Therapie (PBM)			
Für die Anwendung von photobiomodulierender Therapie zur Prophylaxe der oralen Mukositis unter Chemotherapie liegt <u>keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.</u>			2
Sucralfat			
Für die Anwendung von Sucralfat zur Prophylaxe der oralen Mukositis unter Chemotherapie liegt widersprüchliche Evidenz vor. <u>Eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz ist nicht möglich.</u>			2
Glutamin			
Glutamin* <u>kann</u> zur Prophylaxe der oralen Mukositis unter Chemotherapie angewendet werden.		0	2
keine Aussage für oder gegen Prophylaxe oraler Mukositis bei Chemotherapie durch folgende Substanzen möglich			

Für folgende Substanzen (topisch oder systemisch) liegt <u>keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen eine Prophylaxe der oralen Mukositis unter Chemotherapie zu rechtfertigen:</u> Aloe vera, Allopurinol, Chlorhexidin, Ernährungsintervention "Elementardiät", G-CSF, Honig, Kamille / Kamillosan, Kaugummi, Kefir, Misoprostol, Nystatin, Plantago ovata (Indische Flohsamen), Propolis, Rhodiola algida, Tetrachlorodecaoxid (TCDO), Vitamin-Kombinationen			4
Prophylaxe oraler Mukositis bei HSZT			
<i>orale Kryotherapie- Schleimhautkühlung durch Lutschen von Eiswürfeln</i>			
Orale Kryotherapie (Lutschen von Eiswürfeln) <u>sollte</u> zur Prophylaxe der oralen Mukositis bei Patient*innen mit HSZT mit Hochdosis-Melphalan (mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung) angewendet werden.		B	2
<i>Low-Level-Lasertherapie = Photobiomodulierende Therapie (PBM)</i>			
Die photobiomodulierende Therapie <u>kann</u> zur Prophylaxe der oralen Mukositis im Rahmen der HSZT mit einem der vorgeschlagenen Protokolle durchgeführt werden.		0	1
<i>Glutamin</i>			
Glutamin intravenös <u>soll nicht</u> zur Prophylaxe der oralen Mukositis bei HSZT (mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung) angewendet werden.		A	1
<i>Pentoxifyllin</i>			
Pentoxifyllin per os <u>sollte nicht</u> zur Prophylaxe der oralen Mukositis bei HSZT (mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung) angewendet werden.		B	3
<i>Pilocarpin</i>			
Pilocarpin per os <u>sollte nicht</u> zur Prophylaxe der oralen Mukositis bei HSZT (mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung) angewendet werden.		B	2
<i>keine Aussage möglich zur Prophylaxe der OM bei HSZT durch folgende Substanzen</i>			

Für folgende Substanzen liegt <u>keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz</u> in der Prophylaxe der oralen Mukositis unter Hochdosischemotherapie zu rechtfertigen: Calcitriol, Calciumphosphat, Mundspülung, Chlorhexidin, Clarithromycin; Colchizin, Erythropoetin, topisch, Elementardiäten (ED), Glutamin, Immunglobuline, Kamille, Kräuter-Spüllösung (Matricaria recutita und Mentha piperita), Misoprostol, N-Acetyl-Cystein, Nystatin; Povidon-Jod, Propanthelin, Selen, Traumeel S®, Zink			4
Therapie der oralen Mukositis			
orale Mundpflegeprotokolle			
Orale Mundpflegeprotokolle sollten begleitend zur Therapie der oralen Mukositis fortgeführt werden. Ein spezieller Zusatz wird nicht empfohlen.		B	4
Therapie oraler Mukositis bei Chemotherapie			
Low-Level-Lasertherapie - Photobiomodulierende Therapie (PBM)			
Für die Anwendung von photobiomodulierender Therapie (PBM) zur Therapie von oraler Mukositis bei Chemotherapie liegt <u>keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.</u>			4
Opioidgabe			
Bei schmerzhafter Mukositis durch Chemotherapie sollen Opiode in der Therapie eingesetzt werden, wenn periphere Analgetika keine ausreichende Schmerzlinderung erreichen.		A	2
Mundspülung mit Doxepin			
Mundspülung mit Doxepin (0,5 %) kann bei Schmerzen durch orale Mukositis nach Chemotherapie angewendet werden. (Off-Label-Use)		0	3
Sucralfat			
Sucralfat soll nicht		A	1

zur Therapie der oralen Mukositis bei Chemotherapie eingesetzt werden.			
keine Aussage zur Therapie OM bei Chemotherapie durch folgende Substanzen möglich			
Für folgende Substanzen liegt <u>keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz</u> zur Therapie der oralen Mukositis bei Chemotherapie zu rechtfertigen: Chlorhexidin, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF), Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF), Plantago major			2
Benzocain, Dyclonin, Honig, Indometacin			4
Therapie der oralen Mukositis bei HSZT			
Low-Level-Lasertherapie = Photobiomodulierende Therapie (PBM)			
Für die Anwendung von photobiomodulierender Therapie (PBM) zur Therapie von oraler Mukositis bei Patient*innen mit HSZT (mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung) liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.			3
Opioide			
Bei Schmerzen sollten Opioide in der Therapie der oralen Mukositis bei HSZT (mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung) eingesetzt werden, wenn periphere Analgetika keine ausreichende Schmerzlinderung erreichen.		B	1
andere Substanzen			
Für folgende Substanzen liegt <u>keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz</u> zur Therapie der oralen Mukositis bei Patient*innen mit HSZT (mit oder ohne Ganzkörperbestrahlung) zu rechtfertigen: Benzydamin, Calciumphosphat, Diphenhydramin, Methadon, Mesalazin, Prostaglandin E2			4

8 Tumorthherapie-induzierte Hauttoxizität

Autor*innen: Prof. Dr. Maike de Wit, Prof. Dr. Heinrich Dickel, PD Dr. Mojtaba Ghods, Prof. Dr. Christian Grohé, Prof. Dr. Ralf Gutzmer, Prof. Dr. Andreas Daniel Hartkopf, **Prof. Dr. Jessica Hassel**, Prof. Dr. Lucie Heinzerling, **PD Dr. Katharina Kähler**, Dr. Burkhard Kreft, Prof. Dr. Oliver Mücke, Dr. Petra Ortner, Prof. Dr. Claudia Pföhler, Dr. Michael Sachse, PD Dr. Christopher Schmeel, Dr. Viktor Schnabel, Prof. Dr. Dr. Diana Steinmann, Prof. Dr. Selma Ugurel, PD Dr. Mirjana Ziemer, PD Dr. Lisa Zimmer

Im Rahmen einer medikamentösen Tumorthherapie kommt es häufig zu unerwünschten Nebenwirkungen an der Haut. Die Hauttoxizitäten werden von vielen Patient*innen als entstellend und stigmatisierend empfunden und gehen oft mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität einher.

In der Leitlinie erfolgt eine Fokussierung auf die Erscheinungsbilder der Hauttoxizitäten, welche die Patient*innen besonders beeinträchtigen:

- Akneiformes Exanthem (Rash)
- Alopezie
- Hand-Fuß-Syndrom
- Nagelveränderungen
- Xerosis cutis/ Pruritus
- Andere Exantheme

8.1 Akneiformes Exanthem (Synonym: Rash)

Das Anti-EGFR-induzierte, papulopustulöse Exanthem wird im deutschen Sprachraum als akneiformes Exanthem bezeichnet, im angloamerikanischen Sprachraum mit „Rash“ (Definition siehe [Tabelle 43](#), Grading siehe [Tabelle 44](#)). Das akneiforme Exanthem ist die häufigste Nebenwirkung der gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor EGFR (HER1, ErbB1) gerichteten Tumorthérapien (EGFR-Inhibitoren). Es handelt sich um einen Wirkstoffklassen-Effekt.

Für Cetuximab und Erlotinib wurde eine positive Korrelation von akneiformen Exanthen und Tumoransprechen bzw. Gesamtüberleben nachgewiesen. Eine entsprechende Information der Patient*innen über diesen Zusammenhang vermag die Akzeptanz der Therapie (und des Exanthems) zu steigern.

8.1.1 Klinisches Erscheinungsbild

Die Art der EGFR-Inhibitor induzierten Hautreaktionen variiert in Abhängigkeit von der Therapiedauer. Man unterscheidet EGFR-Inhibitor induzierte Hautreaktionen der frühen Phase (bis ca. vier Wochen nach Beginn der Behandlung) und der späten Phase (ab ca. fünfter Therapiewoche). Das Spektrum der Hautreaktionen reicht von lokalisierten Erythemen bis hin zu generalisierten papulopustulösen Exanthen und schließt in der späten Phase auch die Xerosis cutis, z.T. verbunden mit einem ausgeprägten Pruritus, schmerzhaftes Fissuren an den Fingerkuppen und Zehen, Nagel- und Nagelbettveränderungen sowie Haar- und Wimpernveränderungen ein.

Nach Absetzen der Anti-EGFR-Therapie kommt es in der Regel nach ca. 4 - 6 Wochen zu einer Restitutio ad integrum. Die Hautveränderungen heilen meist ohne Residuen, insbesondere ohne Narbenbildung, ab.

8.1.2 Diagnostik

Im Regelfall erfolgt keine spezifische Diagnostik, das klinische Bild des akneiformen Exanthems stellt durch den zeitlichen Zusammenhang mit der Tumorthherapie die Diagnose.

Tabelle 43: Definition des akneiformen Exanthems nach CTCAE v5.0 – November 27, 2017

Akneiformes Exanthem
Auftreten von Papeln und Pusteln typischerweise im Gesicht, an der Kopfhaut und im oberen Brust- und Rückenbereich.

Tabelle 44: Grading des akneiformen Exanthems nach CTCAE v5.0 – November 27, 2017

Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
leichte Hautreaktion	moderate Hautreaktion	schwere Hautreaktion	lebensbedrohliche Hautreaktion	Tod
Papeln und/ oder Pusteln < 10 % KOF mit oder ohne Pruritus und Empfindlichkeit	Papeln und/ oder Pusteln 10 - 30 % KOF mit oder ohne Pruritus oder Empfindlichkeit psychosoziale Auswirkungen	Papeln und/ oder Pusteln > 30 % KOF mit oder ohne Pruritus und Empfindlichkeit assoziiert mit lokaler Superinfektion	Papeln und/ oder Pusteln jede % KOF mit oder ohne Pruritus und Empfindlichkeit ausgeprägte Superinfektion, Notwendigkeit einer i.v.-Antibiotikatherapie	Papeln und/ oder Pusteln jede % KOF

Das Klassifizierungssystem wurde in den vergangenen Jahren geändert. Während in der NCI CTCAE Version 3.0 eine Hautreaktion Grad 3 ab einer betroffenen Körperoberfläche (KOF) von 50 % klassifiziert wurde, handelt es sich ab der NCI CTCAE-Version 4.03 bereits bei 30 % betroffener Körperoberfläche um eine Grad 3-Reaktion [673]. Diese Einordnung wurde in der 11/2017 veröffentlichten CTCAE v5.0 beibehalten.

Außerdem wurde in vielen Studien nicht explizit zwischen dem akneiformen Exanthem und anderen klinischen Erscheinungsformen der Hauttoxizität wie Xerosis cutis, Nagelveränderungen etc. unterschieden. Dadurch und durch die Änderungen im Klassifizierungssystem, ist es schwierig bis unmöglich, die publizierten Studien miteinander zu vergleichen.

8.1.3 Inzidenz und Risikofaktoren

8.1	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 2	Hauptrisikofaktor für das Auftreten eines akneiformen Exanthems ist die Art des medikamentösen Therapieprinzips.	
	[674], [675], [676], [677], [678], [679], [680], [681], [682]	
	Starker Konsens	

Hautreaktionen treten bei 40 - 90 % aller mit einem EGFR-Inhibitor behandelten Patient*innen auf (siehe [Tabelle 45](#)).

Beim Einsatz der monoklonalen Antikörper Cetuximab und Panitumumab werden bei 70 - 90 % der Patient*innen eine oder mehrere Hautreaktionen beobachtet. In einer prospektiven Phase-III-Studie, die die Nichtunterlegenheit von Panitumumab im Vergleich zu Cetuximab nach Versagen der konventionellen Chemotherapie mit Blick auf das Gesamtüberleben untersuchte (ASPECCT-Studie), wiesen beide EGFR-Antikörper, als Monosubstanz verabreicht, keine signifikanten Unterschiede in der Inzidenz und Schwere von Hautreaktionen auf (74 % vs. 78 % Grad 2; 12 % vs. 10 % Grad 3; < 0,5 % vs. 0 % Grad 4) [677]. Es ist erwähnenswert, dass die Autor*innen das Auftreten des Rash und der akneiformen Dermatitis von den anderen Hautreaktionen getrennt dargestellt haben. Rash und Dermatitis treten bei beiden EGFR-Antikörpern in gerundet 70 % Grad 1/2 bzw. in gerundet 10 % Grad 3/4 auf. Damit liegt die Inzidenz des akneiformen Exanthems deutlich unter den Schätzungen aus älteren Studien, was möglicherweise das Ergebnis einer Umsetzung von bereits publizierten Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie von Hauttoxizität ist.

Die Inzidenz des Rash bei den Tyrosinkinase-Inhibitoren ist geringer. 30 % bis 80 % der behandelten Patient*innen entwickeln eine Hautreaktion WHO CTCAE Grad 1 - 4 (siehe [Tabelle 45](#)). Bei HER2-/ErbB2-Inhibitoren wie z.B. Trastuzumab werden kutane Nebenwirkungen nicht beobachtet.

Für Lapatinib hat sich ein Alter ≤ 50 Jahre als zusätzlicher Risikofaktor für das Auftreten eines akneiformen Exanthems gezeigt. Eine zusätzliche ungeplante Analyse der NeoALTTO-Studie ergab, dass jüngere Patient*innen ≤ 50 Jahre signifikant häufiger ein akneiformes Exanthem entwickelten als ältere Patient*innen (74,4 % vs. 47,9 %; $p < 0,0001$) [678].

Tabelle 45: Inzidenz des akneiformen Exanthems bei ausgewählten Therapeutika

Arzneistoff	Inzidenz akneiformes Exanthem alle Grade	Inzidenz akneiformes Exanthem Grad 3 und 4
EGFR-spezifische monoklonale Antikörper		

Arzneistoff	Inzidenz akneiformes Exanthem alle Grade	Inzidenz akneiformes Exanthem Grad 3 und 4
Cetuximab	70 - 90 %	ca. 10 %
Panitumumab	70 - 90 %	ca. 10 %
reversible EGFR-„small molecule“-Tyrosinkinase-Inhibitoren		
Erlotinib	49 - 80 %	5 - 9 %
Gefitinib	37 - 66 %	2 - 3 %
irreversible EGFR-„small molecule“-Tyrosinkinase-Inhibitoren		
Dacomitinib	49 %	14 %
Osimertinib	31 %	selten
dualer VEGFR2- und EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor		
Vandetanib	46,1 %	3,5 %
Inhibitor der ErbB-Rezeptor-Familie (Irreversible Inhibition der EGFR (ErbB1)-, HER2 (ErbB2)- und ErbB4-Rezeptortyrosinkinase, Inhibition der Transphosphorylierung von ErbB3)		
Afatinib	89,1 %	16,2 %
dualer EGFR (HER1/ErbB1)- und HER2 (ErbB2)-Inhibitor (Reversible Inhibition)		
Lapatinib	28-45 %	selten
MEK-Inhibitoren (Daten zur Monotherapie, in der Kombinationstherapie mit BRAF-Inhibitoren deutlich geringer)		
Trametinib	20 %	1 %
Cobimetinib*	27,7 %	5 %
Binimetinib	36 %	3 %
Literatur: [674] , [675] , [676] , [677] , [679] , [680] , [681] , [682] , [683] , [684]		
*berichtet in Kombination mit Atezolizumab		

8.1.4 Prophylaxe des akneiformen Exanthems

8.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Zur Prophylaxe des akneiformen Exanthems und der folgenden Xerosis cutis sollen den Patient*innen folgende Verhaltens- und Basismaßnahmen während einer EGFR-Inhibitor-Therapie empfohlen werden: • Vermeidung mechanischer und chemischer Noxen mit Mikrotraumatisierungen der Haut (z. B. Hitze, Feuchtigkeit, Nassrasur, Okklusionseffekte durch enges Schuhwerk) • Vermeidung von UV-Strahlung (direkte Sonneneinstrahlung oder Solarien). Entsprechende Kleidung schützt besser als Sonnencreme • Basispflegemaßnahmen: Verwendung pH 5-neutraler Bade-/Duschöle, Pflege mit harnstoffhaltigen Cremes mindestens 2x täglich.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

8.3	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Zusätzlich sollte neben Einhaltung der Verhaltens- und Basismaßnahmen während einer EGFR-Inhibitor-Therapie eine orale Prophylaxe mit Tetracyclinen (Minocyclin oder Doxycyclin) erfolgen, um den Schweregrad des akneiformen Exanthems zu verringern. Die erprobte prophylaktische Anwendungsdauer in den Studien war acht Wochen. • Doxycyclin 2 x 100 mg (ggf. Dosisreduktion auf 2 x 50 mg bei KG < 70 kg) (OFF-LABEL) oder • Minocyclin 2 x 50 mg (OFF-LABEL)	
Level of Evidence 2	[685] , [686] , [687] , [688] , [689] , [690] , [691]	
	Starker Konsens	

8.4	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Ein topisches Glukokortikoid kann zur Prophylaxe des akneiformen Exanthems für bis zu 30 Tage erwogen werden.	
Level of Evidence 2	[692] , [693]	
	Starker Konsens	

Jegliche Manipulation an der Haut (mit Steigerung der Infektgefahr), Hitze, Feuchtigkeit, Waschen und Baden mit heißem Wasser, Rasieren (Mikrotraumatisierung der Haut), starken Reibungen mit dem Handtuch, Okklusionseffekten wie z.B. einem zu engen Schuhwerk sowie die Verwendung von austrocknenden Externa im Rahmen der Körperhygiene wie z.B. adstringierende Syndets steigern das Risiko für das Auftreten eines akneiformen Exanthems.

Verhaltens- und Basismaßnahmen

Die oben genannten Basispflegemaßnahmen wurden nicht in Studien untersucht, sondern entsprechen der „good clinical practice“. Die Empfehlung zur hydratisierenden Pflege erfolgt in Analogie zu ähnlichen dermatologischen Erkrankungen wie zum Beispiel der Psoriasis oder dem atopischen Ekzem. Gleiche oder ähnliche Konzepte in entsprechenden Studien sind aber auch zur Grundlage genommen worden [\[694\]](#).

Sonnencreme: Der präventive Einsatz von Sonnencreme zur Vorsorge von EGFR-Induzierten Hautausschlägen wurde in einer randomisierten Studie mit Patient*innen mit unterschiedlichen Krebserkrankungen gefunden und ausgewertet (n = 110). Jatoi et al. (2010) intervenierte bei 54 Patient*innen mit einer Sonnencreme (Lichtschutzfaktor 60, zudem 7,5 % Titandioxid und 7,5 % Zinkoxid) 2 x täglich an lichtexponierten Stellen am Körper (Gesicht, Brust, Extremitäten) für 28 Tage [\[695\]](#). In gleicher Weise erhielten Patient*innen der Kontrollgruppe ein Placebo. Als primärer Endpunkt wurde die Inzidenz von Rash nach vier Wochen erfasst. Sekundäre Endpunkte waren die Inzidenz von Rash $\geq$ Grad 2 (nach NCI-CTCAE v3.0) sowie das Auftreten von Nebenwirkungen durch die Intervention. Da nur weniger als 80 % der Patient*innen die Studie bis zum Ende fortsetzten und hierbei Gruppenunterschiede zwischen den beiden Studienarmen bestanden (55 % der Interventionsgruppe und 73 % der Kontrollgruppe schlossen alle Komponenten der Studie ab), ist von einem erhöhten Verzerrungsrisiko der Ergebnisse auszugehen.

Die Inzidenz des Gesamt-Rash ergab sowohl nach vier Wochen (OR: 0,89; 95 % KI: 0,34 - 2,33) als auch nach acht Wochen (OR: 1,17; 95 % KI: 0,48 - 2,82) keinen signifikanten Vorteil durch die Behandlung mit Sonnencreme. Auch das Auftreten von Rash $\geq$ Grad 2 nach vier Wochen bei Patient*innen der Interventionsgruppe zeigte keinen signifikanten Unterschied im Vergleich zu Patient*innen der Kontrollgruppe (OR: 0,47; 95 % KI: 0,22 - 1,01). Der Effekt zeigte allerdings eine Tendenz in Richtung Intervention. Zusammenfassend ist kein ausreichender Beleg zugunsten der

Anwendung von Sonnenschutzpräparaten erbracht worden. Die entscheidende Empfehlung zur Prophylaxe ist die Vermeidung von UV-Strahlung sowie ein Hautschutz durch lichtundurchlässige Kleidung.

Systemische medikamentöse Prophylaxe

Tetrazykline

Zum präventiven Einsatz von Tetrazyklinen beim EGFR-induzierten akneiformen Hautausschlag („Rash“) wurden vier randomisierte Studien mit insgesamt 281 Patient*innen ausgewertet. Dies sind zwei Studien von Jatoi et al. (2008 mit $n = 61$; 2011 mit $n = 65$; Intervention mit 2×500 mg Tetrazyklin), eine Studie von Scope et al. (2007, $n = 48$; Intervention mit 1×100 mg Minocyclin sowie halbseitig Tazaroten Creme) sowie eine Studie von Arrieta et al. (2015, $n = 90$); Intervention mit 2×250 mg Tetrazyklin [688], [687], [686], [685]. Bei Jatoi et al. [687], [686] und Arrieta et al. [685] wurde die Inzidenz von Rash nach vier Wochen als Studienendpunkt festgelegt. In den Jatoi et al.-Studien erfolgte die Kontrolle der Rash-Inzidenz auch nach acht Wochen. Die Inzidenz von Hautausschlägen $\geq$ Grad 2 nach vier Wochen wurde als primäres [686], [685] oder sekundäres [687], [688] Ziel erfasst. Die Schwere des Hautausschlages wurde nach NCI-CTCAE v3.0 [687], [686], [688] bzw. NCI-CTCAE v4.0 [685] ausgewertet. Scope et al. definierte die Differenz der „face lesion counts“ nach 8 Wochen als primäres Outcome [688].

Ergebnisdarstellung: Aufgrund der ähnlichen Interventionen und der gleichen Auswertung mittels der NCI-CTCAE v3.0 konnte ein Pooling der zwei Jatoi et al.-Studien und der Scope et al.-Studie im Hinblick auf die Inzidenz von Rash $\geq$ Grad 2 durchgeführt werden [687], [686], [688]:

Bei Jatoi et al. 2008 konnte eine signifikante Reduktion der Inzidenz von Rash $\geq$ Grad 2 nach vier Wochen verzeichnet werden [687], während in den zwei anderen Studien und im Gesamteffekt kein signifikanter Effekt hinsichtlich der Rash-Inzidenz vorhanden war. Auffällig ist die Tendenz des Effektschätzers Richtung Placebo bei Jatoi et al. von 2011 [686]. Als Ursache für diese Abweichung von anderen vergleichbaren Studien hält Jatoi et al. das Auftreten von Superinfektionen für möglich. Die Rash-Inzidenz $\geq$ Grad 2 vier Wochen nach Ende der Tetrazyklinbehandlung wurde bei Scope et al. nicht untersucht. Die Therapie mit Minocyclin über acht Wochen zeigte bei Scope et al. nur nach vier Wochen eine signifikante Reduktion der „face lesion counts“ der Interventionsgruppe (MD: -49,20; 95 % KI: -95,96 – (-2,44)) [688]. Arrieta et al. führte keine Placebo-Kontrolle durch und die Bewertung des Rashs erfolgte mithilfe der NCI-CTCAE v4.0. Ein Pooling war somit nicht möglich. Unter Tetrazyklin zeigte sich nach vier Wochen Intervention sowohl eine Inzidenz-Reduktion des gesamten Rash (OR: 0,26; 95 % KI: 0,11 – 0,64) als auch von Rash $\geq$ Grad 2 (OR: 0,33; 95 % KI: 0,12 – 0,92) [685].

Nebenwirkungen durch die Gabe von Tetrazyklinen wurden in keiner der Studien beobachtet. Insgesamt ist ein positiver Effekt unter Tetrazyklin-Behandlung im Hinblick auf die Reduktion des Schweregrades des Rashs (Rash $\geq$ Grad 2) festzustellen. Eine Reduktion der Inzidenz konnte nicht erzielt werden. Eine kanadische Studie untersuchte den prophylaktischen und reaktiven Effekt von Minozyklin (100 mg $2 \times$ täglich) bei EGFR-induziertem akneiformem Exanthem. Dazu wurden 150 Patient*innen, welche Erlotinib aufgrund eines NSCLC oder Pankreaskarzinoms bekamen, in drei Gruppen randomisiert: 1. Minozyklin prophylaktisch mit Beginn der Erlotinib-Therapie für vier Wochen, 2. Minozyklin

reaktiv nach Auftreten eines Exanthems, 3. keine spezifische Therapie bis zum Auftreten eines Exanthems Grad 3. Die Inzidenz der Hauttoxizität war vergleichbar in allen drei Armen, aber der Schweregrad des Exanthems waren in Gruppe 1 und 2 signifikant verringert im Vergleich zu Gruppe 3 [691].

Deplangue et al. (2016) [690] führten eine prospektive Studie zur Prävention des EGFR-induzierten Exanthems mit Doxycyclin durch. 147 Patient*innen mit NSCLC wurden randomisiert zu Erlotinib 150 mg/d versus Erlotinib plus Doxycyclin 100 mg/d. Das Auftreten eines akneiformen Exanthems war mit 71 % im Doxycyclin-Arm geringer als im Kontrollarm (81 %, $p = 0,175$), der Schweregrad des Exanthems war signifikant verringert im Doxycyclin-Arm bei vergleichbaren Nebenwirkungen in beiden Armen.

Doxycyclin scheint im Vergleich zu Minocyclin ein vorteilhafteres Sicherheitsprofil für Patient*innen mit gestörter Nierenfunktion zu besitzen. Minocyclin hingegen hat eine geringere photosensibilisierende Wirkung.

Topische Glukokortikoide

In der Studie von Lacouture et al. 2010 wurde zwischen reaktiver und prophylaktischer Anwendung mehrerer Maßnahmen randomisiert, unter anderem der Anwendung von topischen Glukokortikoiden (detaillierte Darstellung im nächsten Absatz). Da diese Maßnahme jedoch nur Teil eines Maßnahmenkataloges (Feuchtigkeitspflege, Sonnenschutz, Glukokortikoide und Antibiotika) war, kann auf dieser Basis keine generelle Empfehlung gegeben werden [694].

In der Studie von Amitay-Laish (2021) wurden Patient*innen, die einen EGFR bekommen sollten, in drei Gruppen randomisiert: 1. Topisches Chloramphenicol 3 % + Prednisolon 0,5 % ($n = 21$), 2. topisches Chloramphenicol 3 % ($n = 23$), 3. Wasserhaltige Placebo-Creme ($n = 25$). Für den Endpunkt „signifikanter Rash“ definiert als ≥ 10 papulopustuläre Läsionen im Gesicht fanden sich nach 14 Tagen und 30 Tagen signifikante Unterschiede: Nach 14 Tagen waren das Auftreten in Gruppe 1, 2 und 3 14 %, 39 % und 48 % ($p = 0,03$ Gruppe 1 versus 3), nach 30 Tagen 6 %, 16 % und 43 % ($p = 0,03$, Gruppe 1 versus 3) [692]. Allerdings ist hier kritisch anzumerken, dass die Studien eine 30-tägige Behandlungsphase hatte und eine längerfristige topische Glukokortikoidapplikation zu Nebenwirkungen führt. Zur Anwendung kommen zur topischen Prophylaxe Glukokortikoide der Klasse I und II für nicht länger als vier Wochen.

Kombination verschiedener Therapeutika

Zwei randomisierte Studien (STEPP-Studie von Lacouture et al. 2010 und J-STEPP-Studie von Kobayashi et al. 2015), in denen verschiedene Therapeutika zur Prävention von Panitumumab-induzierten Hauttoxizitäten bei Patient*innen mit kolorektalem Karzinom zum Einsatz kamen, wurden ausgewertet ($n = 190$) [694], [696].

In der Studie von Lacouture et al. (2010), in der verschiedene Therapeutika zur Prävention von Panitumumab-induzierten Hauttoxizitäten bei Patient*innen mit kolorektalem Karzinom ($n = 95$) untersucht wurden, erhielten 48 Patient*innen über einen Zeitraum von sechs Wochen täglich Feuchtigkeitscreme auf verschiedene Stellen des Körpers, Sonnencreme (Lichtschutzfaktor 15 mit UVA- und UVB-Schutz) auf lichtexponierte Hautareale, bevor sie ins Freie gingen, abends 1%ige Hydrokortison-Creme auf unterschiedliche Stellen des Körpers sowie zweimal täglich 100 mg Doxycyclin [694]. Die übrigen Patient*innen wurden reaktiv nach Auftreten von Hauttoxizitäten mit allen Therapeutika versorgt, die die Untersucherin/ der

Untersucher zur Behandlung als nötig erachtete; die jeweiligen Therapeutika konnten zu jedem Zeitpunkt innerhalb der sechs Wochen verabreicht werden. Zusätzlich konnten diese Patient*innen Sonnencreme und Feuchtigkeitscreme nutzen, wann immer sie es wünschten.

Die japanische J-STEPP-Studie orientierte sich methodisch an der Arbeit von Lacouture. 47 Patient*innen erhielten hier für acht Wochen die präventive Behandlung, bestehend aus Feuchtigkeitscreme und 0,5%ige Hydrokortison-Creme zweimal täglich auf verschiedene Körperpartien, Sonnencreme (Lichtschutzfaktor 25 mit UVA- und UVB-Schutz) auf lichtexponierte Hautareale bevor die Patient*innen außer Haus gingen, sowie täglich 100 mg Minocyclin [696]. Die 48 reaktiv behandelten Patient*innen konnten ebenfalls Feuchtigkeitscreme oder Sonnencreme nutzen, wenn sie es forderten. Im Gegensatz zur STEPP-Studie wurde bei Kobayashi et al. (2015) zusätzlich zur nicht verblindeten Bewertung noch ein zentraler Review mittels einer verblindeten Dermatologin/ eines verblindeten Dermatologen durchgeführt. Als primärer Studienendpunkt beider Arbeiten wurde die Inzidenz von Hauttoxizitäten (wie beispielweise akneiformer Dermatitis, pustulöser Rash, Pruritus etc.) $\geq$ Grad 2 (nach NCI-CTCAE v3.0) nach sechs Wochen erfasst. Sekundäre Endpunkte bei Kobayashi et al. waren unter anderem die Inzidenz schwerer Hauttoxizitäten im zentralen Review sowie die Zeit bis zum ersten Auftreten selbiger. Aufgrund des fehlenden Placebovergleichs erlauben die Studien keine Aussage zur generellen Wirksamkeit der Therapieverfahren.

Da beide Studien annähernd die identische Kombinationstherapie verwendeten und die Bewertung nach demselben Grading-System vorgenommen wurde, konnten die Ergebnisse gepoolt werden. Die Kombination verschiedener Therapeutika verringerte signifikant das Auftreten von Panitumumab-induzierten Hauttoxizitäten $\geq$ Grad 2 in der Präventionsgruppe gegenüber der Reaktionsgruppe (OR: 0,21; 95 % KI: 0,11 - 0,39).

Allgemein wurden bei Lacouture et al. (2010) [694] als häufigste Hauttoxizitäten unter Panitumumab-Therapie akneiforme Dermatitis (77 % der Präventionsgruppe vs. 85 % der Reaktionsgruppe), Pruritus (63 % vs. 68 %), pustulöser Rash (27 % vs. 40 %) sowie Paronychien (17 % vs. 36 %) verzeichnet. Auch bei Kobayashi et al. (2015) [696] führte der akneiforme Rash die Reihe der Nebenwirkungen an (76,1 % vs. 81,3 %).

8.1.4.1 Weitere topische Prophylaxe

8.5	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 2	Aufgrund negativer Studiendaten* sind folgende topische Substanzen nicht zur Prophylaxe des EGFR-induzierten akneiformen Exanthems einzusetzen: Vitamin K-haltige Externa und Adapalen.	
	[697], [698], [699], [688], [700]	
	Starker Konsens	

*Die de novo Recherche wurde bis zum Level der RCTs durchgeführt.

8.1.4.1.1 Vitamin K

Zur Prophylaxe des akneiformen Exanthems mit Vitamin K existieren die Ergebnisse des folgenden RCT.

Hofheinz et al. (2018, 126 Pat.) berichten von einer randomisierten, doppelblinden, Vehikel-kontrollierten Phase-II-Studie bei Pat., die wegen eines metastasierten kolorektalen Karzinoms Cetuximab und FOLFIRI erhielten. Randomisiert wurde bei der einen Studiengruppe prophylaktisch eine Vitamin K1-haltigen 0,1 % Creme aufgetragen, während die andere Gruppe lediglich mit einem Vehikel behandelt wurde. In beiden Gruppen kam systemisch Doxycyclin (100 mg bid 8 Wochen) zum Einsatz [\[698\]](#).

Als primärer Endpunkt wurde die Inzidenz eines „grade ≥ 2 skin rash“ (NCI CTCAE version 4.02) innerhalb von acht Wochen definiert. Ein dreigliedriger Hauttoxizitäts-Score (WoMo, Berücksichtigung der beteiligten Körper- und Gesichtsfläche sowie der Schwere der akneiformen Hautausschläge), die Lebensqualität, die Wirksamkeit sowie die Compliance zählten zu den sekundären Endpunkten.

In der Auswertung zeigten sich nach acht Wochen hinsichtlich des primären Endpunktes keine signifikanten Unterschiede für oder gegen eine topische Prophylaxe des EGFR-induzierten akneiformen Exanthems mit Vitamin K. Unter Verwendung des WoMo-Scores (sekundärer Endpunkt) wurde eine verringerte Ausprägung des „acne-like skin rash“ berichtet.

In einer von Gaiser et al. durchgeführten retrospektiven explorativen Analyse der o.g. Daten (2019, n = 122) zeigte sich isoliert bei den Studienpatientinnen im Behandlungsarm in den Wochen 5 - 12 eine signifikante Abnahme des „acne-like skin rash“ im Vergleich zur Vehikelgruppe ($p < 0,05$). Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen stellten sich bei den Männern keine signifikanten Unterschiede dar [\[697\]](#).

8.1.4.1.2 Adapalen

Dieser Wirkstoff gehört ebenfalls zur Gruppe der Vitamin A-Derivate. In der randomisierten, placebokontrollierten APPEARANCE Studie von Chayahara et al. (2019, n = 26) erhielten die Patient*innen mit kleinzelligen Lungenkarzinomen, kolorektalen oder Kopf-Hals-Tumoren parallel zur Anti-EGFR-Therapie prophylaktisch im Halbseitenversuch 1x täglich Adapalen Gel 0,1 % auf der einen Gesichtshälfte versus Placebo auf der anderen Seite. Beide Studiengruppen erhielten systemisch Minocyclin. Als primärer Endpunkt wurde Anzahl der total „facial lesion count of acne-like rash“ nach vier Wochen erfasst. Sekundäre Endpunkte waren die complete control rate (CCR) of acne-like rash (≤ 5 facial lesions) and global skin assessment (Investigator's Global Assessment [IGA] scale, grade 0 - 4) nach vier Wochen [\[699\]](#).

In der mit Adapalen behandelten Studiengruppe stellte sich eine nicht signifikante höhere Anzahl der „lesion counts“ dar. Auch bei der Auswertung der sekundären Endpunkte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich der beiden Studienarme.

8.1.4.1.3 Niacinamid-Creme (Vit B3)

8.6	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad 0	Eine topische Prophylaxe des EGFR1-induzierten akneiformen Exanthems mit Niacinamid-Creme kann erwogen werden.	
Level of Evidence 2	[701]	
	Starker Konsens	

Die präventive Verwendung einer lipophilen und niacinhaltigen Creme gegen Zytostatika-induzierte Hauttoxizitäten wurde in einer randomisierten multizentrischen Cross-over-Studie von Wohlrab et al. (2014) geprüft (n = 95) [\[701\]](#). Ein Teil der Patientinnen (n = 46) erhielt über sechs Wochen – ab dem ersten Tag der Chemotherapie – 2 x täglich ein Testpräparat (lipophile Creme mit 4 % Niacinamid, Sheabutter und Quellwasser) auf den gesamten Körper. Anschließend erfolgte eine Standardpflege der Haut (üblicher Körperschutz der Patientinnen in individueller Quantität und Frequenz) für weitere sechs Wochen. Der andere Teil der Patientinnen wurde zuerst mit der Standardpflege und im Anschluss mit der niacinhaltigen Creme behandelt.

Parameter für den primären Endpunkt war der „Dermatology Life Quality Index“ (DLQI). Als sekundäre Endpunkte wurden die Inzidenz von Pruritus, Hauttrockenheit und -irritationen (mittels visueller Analogskala „VAS“) definiert. Es zeigten sich zwischen der Behandlung mittels Testpräparat und der Standardpflege nach sechs Wochen keine signifikanten Unterschiede im DLQI. Lediglich im Unterpunkt „symptoms and feelings“ des DLQI konnte eine signifikante Überlegenheit der Niacin-Creme gegenüber der Standardpflege sowohl nach vier Wochen (p = 0,006) als auch zwei Wochen nach dem Cross-over (p = 0,049) festgestellt werden. Zudem zeigte sich nach sechs Wochen Behandlung ein signifikanter Vorteil des Testpräparates gegenüber der Standardpflege im Hinblick auf Pruritus (p = 0,034), Trockenheit (p = 0,002) und Irritationen der Haut (p = 0,0312). Von den 21 Patientinnen, die die Studie nicht beendeten, gaben fünf Patientinnen allgemeine Beschwerden durch die Creme und sechs weitere einen unangenehmen Geruch vom Testpräparat an. Da sich nur für die sekundären Endpunkte ein Vorteil ergab, wurde eine „kann- Empfehlung“ ausgesprochen.

8.1.5 Therapie des akneiformen Exanthems

Für einen optimalen Behandlungserfolg ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Onkolog*innen und Dermatolog*innen entscheidend.

8.7	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Bei Auftreten eines akneiformen Exanthems sollen die Basismaßnahmen fortgesetzt werden (siehe Empfehlung 8.2).	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

8.8	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Die weitere Therapie des akneiformen Exanthems, neben der Fortführung der Basismaßnahmen, richtet sich nach dem CTCAE Schweregrad: Bei Patient*innen mit akneiformem Exanthem CTCAE Grad 1 sollte die weitere Therapie enthalten: • Basismaßnahmen inklusive oraler Antibiotikagabe und • topische Behandlung mit antibiotikahaltiger Creme 2 x tgl. (z.B. Metronidazol, Nadifloxacin) Bei Patient*innen mit akneiformem Exanthem CTCAE Grad 2 sollte die weitere Therapie enthalten: • wie Grad 1 und • topisches Glukokortikoid Klasse 2 - 3 (z.B. Prednicarbat-Creme) Bei Patient*innen mit akneiformem Exanthem CTCAE Grad 3/4 sollte eine dermatologische Mitbetreuung erfolgen. Die weitere Therapie sollte enthalten: • Dosismodifikation bzw. Therapieunterbrechung gemäß Fachinformation (siehe Empfehlung 8.9) • wie Grad 2 und zusätzliche weitere Therapieoptionen: • systemische Glukokortikoide • systemische Antibiotikatherapie nach Antibiotogramm • ggf. orales Isotretinoin (CAVE: keinesfalls in Kombination mit systemischer Antibiotikatherapie wegen Gefahr von lebensbedrohlichem Hirnödem)	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

8.9	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Patient*innen mit akneiformem Exanthem ab CTCAE Grad 3 sollte eine Therapieunterbrechung des EGFR-I und dermatologische Mitbeurteilung erwogen werden. Nach Abklingen des Exanthems auf CTCAE ≤ 2 und bei Indikation zur Fortführung der Therapie soll substanzabhängig eine Dosismodifikation gemäß Fachinformation erfolgen.	
	Starker Konsens	

Aufgrund des Mangels an randomisierten Studien kann keine hochwertige evidenzbasierte Aussage zur besten Therapie der EGFR-Inhibition bedingten Hauttoxizität getätigt werden. Die möglichen Aussagen beruhen auf retrospektiven Analysen, Fallberichten und Kohortenstudien.

Verhaltens- und Basismaßnahmen

Die Empfehlung zur hydratisierenden Pflege erfolgt in Analogie zu ähnlichen dermatologischen Erkrankungen wie zum Beispiel Psoriasis oder atopischem Ekzem. Gleiche oder ähnliche Konzepte in entsprechenden Studien sind aber auch zur Grundlage genommen worden.

Tetrazykline

Es gibt keine randomisierten Studien, die den Therapieeffekt der Tetrazykline untersuchen. Es gibt nicht-randomisierte Studien, die einen Effekt bei der Therapie mit Tetrazyklinen bei Follikulitis ≥ 2 beschreiben, obwohl die Fallzahl klein und die Heterogenität groß war. Dabei wurden sowohl Doxycyclin als auch Minocyclin in der gleichen Dosis wie in der Prophylaxe verwendet und führte nach unterschiedlicher Therapiedauer z.T. in Kombination mit lokaler Therapie zu einer Besserung der Follikulitis [702], [703], [704], [705], [706].

Lokale Maßnahmen

Die MASCC-Leitlinien von 2012 empfehlen die lokale Gabe von glukokortikoidhaltiger Creme und lokaler Antibiose mit Clindamycin 1 % [707]. Beispiele der von der MASCC empfohlenen mittel- bis hochpotenten topischen Glukokortikoide sind Triamcinolonacetonid 0,1 %, und 0,2 %, Fluticason. Die MASCC empfiehlt die glukokortikoidhaltigen Externa zweimal täglich dünn aufzutragen, wobei auch die Anwendung im Gesicht in dieser Indikation kurzzeitig unter engmaschiger Kontrolle akzeptabel ist. Okklusive Verbände sind zu vermeiden.

Wehler et al. (2013) verglichen drei Kohorten ohne (n = 20, historisch), mit prophylaktischer (n = 15) und reaktiver Behandlung (n = 15) Cetuximab-induzierter Hauttoxizität [708]. Die Therapie wurde mit topischem Metronidazol bei Grad 1, zusätzliche Gabe von Minozyklin 2 x 50 mg bei Grad 2 und topischem Kortikoid sowie topisches Nadifloxacin bei Grad 3 Toxizität. In dieser Studie mit früher Intervention waren bei keiner der gewählten Vorgehensweisen Therapieabbrüche oder Dosisreduktionen von Cetuximab erforderlich.

Gerber et al. verglichen retrospektiv 49 Patient*innen mit drei unterschiedlichen Therapiealgorithmen [709]. 21 Patient*innen erhielten Mometasonfuroat-Creme 2 x täglich für drei Wochen, 23 Patient*innen erhielten Nadifloxacin 1 % Creme morgens und Prednicarbat 0,25 % Creme abends für drei Wochen und fünf Patient*innen mit starken Problemen (EGFR-induced Rash Severity Score > 50) erhielten die gleichen Cremes und zusätzlich systemische Retinoide (Isotretinoin 10 - 20 mg/d) für drei Wochen. Bei allen Kohorten wurde ein gutes Therapieansprechen beobachtet.

Tabelle 46: Die Behandlungsempfehlungen für papulopustulöses Exanthem nach MASCC

Pharmakologische Behandlung und Präventionsmaßnahmen			
Darreichungsform	empfohlene Behandlung	empfohlene Prävention	keine Empfehlung
topisch	mittel- bis starkes Glukokortikoid zweimal täglich Clindamycin 1 % bid	Hydrokortison 1 % Creme zweimal täglich	Benzoylperoxid, Calcineurin Inhibitor, Retinoide, Salizylsäure
systemisch	Doxycyclin 100 mg zweimal täglich p.o. Minocyclin 100 mg/d p.o. Isotretinoin 20 - 30 mg/d p.o.	Doxycyclin 100 mg zweimal täglich p.o. Minocyclin 100 mg/d p.o.	Tetracyclin 500 mg zweimal täglich p.o.
Literatur: [710], [707]			

Für eine systemische Glukokortikoidtherapie existieren keine validen Daten. Für klassische Akne-Medikamente wie Benzoylperoxid, topische Retinoide oder Salicylsäure liegen keine positiven Studiendaten vor, durch den austrocknenden Effekt scheinen sie kontraindiziert.

Eine ausreichende Analgesie und Behandlung des Juckreizes sind zu berücksichtigen.

8.1.5.1 Weitere Therapiemaßnahmen

8.1.5.1.1 Vitamin K

8.10	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Level of Evidence 2	Aufgrund mangelnder Evidenz* aus randomisierten kontrollierten Studien kann für oder gegen eine topische Therapie des EGFR-induzierten akneiformen Exanthems mit Vitamin K keine Empfehlung ausgesprochen werden. *Die de novo Recherche wurde bis zum Level der RCTs durchgeführt, nicht-randomisierte Studien wurden insofern nicht weiter aufgearbeitet.	
	[698]	
	Starker Konsens	

Die de novo Recherche wurde bis zum Level der RCTs durchgeführt. Entsprechende Studien wurden nicht gefunden. Im Rahmen der Prophylaxe stehen einige Studien vor dem Abschluss (siehe [Kapitel 8.1.4.1](#)).

8.1.5.1.2 Calcineurinantagonisten

8.11	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Eine topische Therapie des EGFR-induzierten akneiformen Exanthems mit Calcineurinantagonisten sollte nicht erfolgen.	
Level of Evidence 2	[711]	
	Starker Konsens	

Der therapeutische Einsatz von Pimecrolimus wurde an insgesamt 24 Patient*innen untersucht. In einer einarmigen Studie konnte zwar eine stärkere Reduktion der Anzahl von Läsionen im Gesicht in standardisierten Fotografien im Behandlungsarm nachgewiesen werden, im Patient*innenfragebogen und im Schweregrad des Exanthems ließen sich jedoch keine Unterschiede feststellen, eine Placebo-Kontrolle erfolgte nicht [\[711\]](#). In seltenen Fällen wurde über die Entstehung maligner Erkrankungen wie Hautkrebs und Lymphome während der Therapie berichtet, sodass diese Therapie in diesem Setting nicht zu befürworten ist.

8.2 Alopezie

Haarausfall (Alopezie) ist eine vorübergehende und in der Regel reversible Folge einer systemischen Tumorthherapie, die besonders häufig und stark unter bestimmten Zytostatika wie z.B. Alkylanzien, Anthrazyklinen und Taxanen auftritt. Jedoch auch neue Substanzklassen wie z.B. CDK4/6-Inhibitoren, Antikörper-Wirkstoff-Konjugate und Tyrosinkinase-Inhibitoren und andere neue Medikamente können Alopezie verursachen. Viele Patient*innen fühlen sich durch die Tumorthherapie-induzierte Alopezie (TIA) stigmatisiert und psychisch stark belastet [712]. Bei einigen Patient*innen kann das emotionale Trauma so schwerwiegend sein, dass die notwendige Behandlung abgelehnt oder hinausgezögert wird [712], [713], [714], [715], [716], [717], [718], [719]. Das erneute Haarwachstum nach abgeschlossener Therapie erfordert im Allgemeinen einen Zeitraum von mehreren Monaten bis zu einem Jahr, was die psychischen und sozialen Auswirkungen der Krankheit und ihrer Behandlung verstärkt. Alopezie durch Chemotherapie ist normalerweise, aber nicht immer, vollständig reversibel. Die Haare können vorübergehend in anderer Farbe oder lockig nachwachsen. Manchmal ist der Haarverlust auch dauerhaft.

Physiologische Grundlagen des Haarwachstums

Einmal gebildet, unterliegen Haarfollikel einem lebenslangen Zyklus, der durch Perioden des Wachstums (Anagen), der Regression (Katagen) und der Ruhephase (Telogen) gekennzeichnet ist [720], [721]. Diese Phasen bestimmen, nach welcher Zeit das Haar ausfällt (Exogen). Etwa 90 Prozent der Follikel auf der Kopfhaut befinden sich zu jedem Zeitpunkt in der aktiven Wachstumsphase (Anagen). Während des Anagens differenzieren und teilen sich mitotisch aktive Matrixzellen in der Haarzwiebel, was zu einer Haarwachstumsrate von etwa 0,35 mm pro Tag führt. Ungefähr 5 bis 10 Prozent der Follikel befinden sich im Telogen (Ruhezustand), währenddessen die gesamte mitotische Aktivität angehalten wird. Die restlichen 1 bis 3 Prozent befinden sich im Katagen, der Involutionsphase.

Der letzte Schritt des Haarzyklus, exogen, ist, wenn das Haar aus dem Follikel freigesetzt wird. Schätzungen zufolge enthält die Kopfhaut durchschnittlich 100.000 Haare, von denen täglich 100 bis 150 im Rahmen des normalen Haarzyklus verloren gehen. Dieser Verlust tritt typischerweise nach dem Waschen und Bürsten der Haare auf, sodass Patient*innen, die ihre Haare weniger häufig waschen, feststellen können, dass bei jedem Vorgang eine größere Anzahl von Haaren ausfällt.

Pathophysiologie der Alopezie

Zytotoxische Chemotherapie greift sich schnell teilende Zellen im Körper an, einschließlich der sich teilenden Haarmatrixzellen [721]. Wenn die Vermehrung der Haarfollikelmatrix-Keratinocyten stark gehemmt ist, kann sich das Haar am Bulbus lösen und ausfallen, ein Vorgang, der als anagenes Effluvium bezeichnet wird.

Abhängig vom Grad der Toxizität auf Haarmatrix-Keratinocyten führen Wirkstoffe oder Behandlungsschemata mit geringerer Toxizität zu einem dystrophischen anagenen Effluvium, was zu weniger Alopezie und verzögertem Haarwachstum führt. Wirkstoffe mit stärkerer Toxizität führen auf der anderen Seite zu rascher und stärker ausgeprägter Alopezie, aber möglicherweise zu schnellerem Haarneuwachstum [721].

8.2.1 Klinisches Erscheinungsbild

Der Begriff Alopezie bezieht sich auf das teilweise oder vollständige Fehlen von Haaren in allen Bereichen des Körpers mit normalem Haarwachstum. Die Chemotherapie-induzierte Alopezie (CIA) tritt am deutlichsten auf der Kopfhaut auf, mit einer Vorliebe für Bereiche mit geringer Gesamthaardichte, insbesondere die Scheitel- und Stirnbereiche der Kopfhaut [722], [723], wo die Haarerholung langsamer ist. Diese Bereiche sind auch am häufigsten von altersbedingter Alopezie und androgenetischer Alopezie betroffen, einem Prozess, der mit der Wirkung von Androgenen auf die Haarfollikel zusammenhängt. Eine totale Alopezie der Kopfhaut ist am häufigsten, aber eine Alopezie kann auch diffus oder fleckig sein.

Der Verlust von Augenbrauen und Wimpern (Madarosis), der Extremitäten sowie der Achsel- und Schambehaarung ist davon verschieden und kann sogar erst nach Verabreichung der letzten Chemotherapie-Dosis eintreten. Jedoch ist die Erholung bei Haaren in diesen Bereichen im Allgemeinen schneller als beim Kopfhaar.

Zeitpunkt des Eintretens

Der Zeitpunkt des Eintretens einer Alopezie hängt von der Art des Therapeutikums/der Therapeutika, der Dosierung und dem Schema ab. Bei den meisten Regimen, die alle zwei bis drei Wochen verabreicht werden, beginnt die Alopezie etwa nach zwei bis drei Wochen und die Haare sind am Ende des zweiten Chemotherapiezyklus vollständig ausgefallen. Eine wöchentliche Chemotherapie führt im Allgemeinen zu einer langsameren und gelegentlich unvollständigen Alopezie, und das Haar kann sogar während der Behandlung anfangen nachzuwachsen. Eine Hochdosischemotherapie, die im Rahmen einer hämatopoetischen Zelltransplantation verwendet wird, führt zu einer schnellen und vollständigen Alopezie [724].

Einige Zytostatika können eine anhaltende oder dauerhafte Alopezie verursachen, insbesondere Docetaxel, das in Dosen von 75 mg/m² oder höher pro Zyklus verabreicht wird, und seltener Paclitaxel, das häufig wöchentlich appliziert wird [725], [726], [727], [728], [729], [730]. In einer prospektiven Studie mit 61 Patientinnen, die wegen Brustkrebs behandelt wurden, betrug der Anteil der Teilnehmerinnen, die nach sechs Monaten und drei Jahren eine dauerhafte Chemotherapie-induzierte Alopezie hatten, 39,5 % bzw. 42,3 % [729]. Die meisten Fälle betrafen ein unvollständiges Nachwachsen der Haare. Die Wirkung ist dosis- und zeitabhängig.

8.2.2 Diagnostik

Im Regelfall erfolgt im Rahmen der TIA (Tumorthherapie-induzierten Alopezie) keine spezifische Diagnostik, das klinische Bild stellt im zeitlichen Zusammenhang mit der Tumorthherapie die Diagnose. Anamnestisch ist die Trichodynie zu berücksichtigen, also die Frage nach Missempfindungen und Berührungsschmerz der Kopfhaut. Für Patient Reported Outcomes stehen Fragenbögen zur Hautzufriedenheit, wie z.B. der HautZuf-30 (Hautzufriedenheitsbogen) zur Verfügung.

In Einzelfällen kann bei z.B. ausbleibendem oder gestörtem Nachwachsen eine mikroskopische Haaruntersuchung ein Trichogramm erfolgen, um die Anzahl und Verteilung gesunder sowie dystropher Haare und den Haarausfall zu objektivieren.

Graduierung des Schweregrads der Alopezie

Die Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Vs. 5.0 des National Cancer Institute (NCI) graduieren die Schwere der Alopezie wie folgt (Tabelle s.u.).

Tabelle 47: NCI CTCAE Version 5.0 Alopezie 2017 (deutsche Übersetzung AGSMO)

unerwünschtes Ereignis	Grad 1	Grad 2	Grad 3 - 5
Alopezie	Haarausfall von < 50 % ist für diese Person normal, der aus der Ferne nicht offensichtlich ist, sondern nur bei genauer Betrachtung; möglicherweise ist eine andere Frisur erforderlich, um den Haarausfall zu überdecken, es ist jedoch keine Perücke oder ein Haarteil zur Kaschierung erforderlich	Haarausfall von ≥ 50 % normal für diese Person, der für andere leicht erkennbar ist; eine Perücke oder ein Haarteil ist notwendig, wenn die Patientin/ der Patient den Haarausfall vollständig kaschieren möchte; mit psychosozialen Auswirkungen verbunden	nicht definiert

Definition: Alopezie ist gekennzeichnet durch eine Abnahme der Haardichte im Vergleich zum Normalwert für eine bestimmte Person in einem bestimmten Alter und an einer bestimmten Körperstelle.

Die psychosozialen Auswirkungen von Alopezie auf Patient*innen kann anhand der Patient Reported Outcomes (PRO)-CTCAE-Skala [731] und der Chemotherapie-induzierten Alopezie-Distress-Skala (CADS) [732] beurteilt werden.

8.2.3 Inzidenz und Risikofaktoren

Risikofaktoren für das Auftreten einer Tumorthherapie-induzierten Alopezie (TIA)

8.12	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 5	Hauptrisikofaktor für das Auftreten einer Tumorthherapie-induzierten Alopezie ist die Art der medikamentösen Tumorthherapie (Tabelle 48). Individuelle Risikofaktoren sind metabolische Störungen, vorausgegangene Kopfhautbestrahlung, höheres Alter, androgene Alopezie, vorausgegangene Chemotherapie mit Alopezie und Graft-versus-Host-Disease	
	Starker Konsens	

Die Fähigkeit von Tumorthérapeutika Alopezie zu verursachen, hängt in erster Linie vom jeweiligen Medikament sowie dessen Dosierung, der Applikationsweise, dem Schema und der Kombination mit anderen Medikamenten ab. Es gibt zudem patient*innenbezogene Risikofaktoren.

*Patient*innenindividuelle Risikofaktoren*

Zu den Begleitfaktoren, die das Risiko und das Ausmaß einer durch Chemotherapie-induzierten Alopezie beeinflussen können, gehören ein beeinträchtigter Arzneimittelstoffwechsel (z. B. Patient*innen mit Leberfunktionsstörungen können eine unerwartete, signifikante Alopezie haben), eine frühere Exposition gegenüber Kopfhautbestrahlung, höheres Alter, das Vorhandensein einer androgenen Alopezie, vorausgegangene Chemotherapie, die Alopezie verursacht hat, und das Vorhandensein einer Graft-versus-Host-Krankheit bei Patient*innen, die sich einer hämatopoetischen Zelltransplantation unterzogen haben [721], [719], [733]. Im Gegensatz dazu wurden Haartyp, ethnische Zugehörigkeit und Rasse weder mit Variationen im Ausmaß der Alopezie noch in der Geschwindigkeit/dem Muster des Haarwachstums in Verbindung gebracht.

Therapiebezogene Risikofaktoren und Inzidenz der TIA

Das Risiko für Chemotherapie-induzierte Alopezie (CIA) unterscheidet sich in Häufigkeit und Ausprägung erheblich zwischen den Zytostatika, wobei eine Reihe von gängigen Wirkstoffen wenig bis gar keine Alopezie verursachen [734] (siehe [Tabelle 48](#)) und manchmal als Alternative angeboten werden können, wenn ein Patient/eine Patientin eine Alopezie-verursachende Therapie ablehnt. Eine komplette CIA tritt unter Cyclophosphamid, Ifosfamid, Busulfan, Thiotepa, Dactinomycin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Paclitaxel, Docetaxel, Ixabepilon, Eribulin, Etoposid und Irinotecan auf. Seltener oder unvollständig ist die CIA bei Bleomycin, niedrig dosiertem Epirubicin oder Doxorubicin, Mitomycin, Mitoxantron, oralem Cyclophosphamid, Melphalan, Antimetaboliten, Platinverbindungen, Topotecan und Vinkaalkaloiden.

Die Alopezie im Zusammenhang mit zielgerichteten Substanzen ist, auch wenn sie häufig ist, in der Regel von geringerem Schweregrad, typischerweise nicht vernarbend und daher reversibel [735]. Dies trifft auch auf antihormonelle Therapeutika, Antikörper-Wirkstoff-Konzentrate (ADC) und CDK4/6-Inhibitoren zu.

Tabelle 48: Häufigkeit von Alopezie unter ausgewählten onkologischen Therapeutika (Beispiele - ohne Anspruch auf Vollständigkeit)

häufig > 15 %	gelegentlich 5 - 15 %	selten bzw. nicht berichtet (= NB) < 5 %
Zytostatika		
Cyclophosphamid	Amsacrin	Carboplatin, Cisplatin
Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin	Bleomycin	Capecitabin
Docetaxel, Paclitaxel	Busulfan, 5-Fluorouracil	Carmustin
Etoposid, Ifosfamid	Cytarabin, Gemcitabin	Fludarabin
Topotecan, Irinotecan	Lomustin, Melphalan	6-Mercaptopurin
Vindesin, Vinorelbin	Thiotepa	Methotrexat, Mitoxantron
	Vinblastin, Vincristin	Procarbazin, Streptozotocin, Raltritrexed
Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC)		
Ado-Trastuzumab Emtansin Sacituzumab Govitecan Trastuzumab Deruxtecan	Brentuximab Vedotin	
zielgerichtete Substanzen		
Abemaciclib	Afatinib	Bortezomib
Cabozantinib	Alemtuzumab	Bosutinib (NB)
Dabrafenib	Axitinib	Carfilzomib (NB)
Glasdegib	Bevacizumab	Ibrutinib (NB)
Nilotinib	Brentuximab	Ofatumumab (NB)
Palbociclib	Cetuximab	Panitumumab (NB)

häufig > 15 %	gelegentlich 5 - 15 %	selten bzw. nicht berichtet (= NB) < 5 %
Regorafenib	Crizotinib	Pemigatinib (NB)
Ribociclib	Dasatinib	Ponatinib (NB)
Ripretinib	Encorafenib	Rituximab (NB)
Sonidegib	Erlotinib	Ruxolitinib (NB)
Sorafenib	Everolimus	Trastuzumab (NB)
Vemurafenib	Imatinib	Vandetanib (NB)
Vismodegib	Ipilimumab	
	Pazopanib	
	Sunitinib	
	Temsirolimus	
	Trametinib	
antihormonelle Therapeutika		
	Anastrozol	
	Exemestan	
	Formestan	
	Letrozol	
	Tamoxifen	
modifiziert nach: [734] , [735]		

8.2.4 Prophylaxe der Alopezie

8.2.4.1 Nicht-medikamentöse Prophylaxe der Chemotherapie-induzierten Alopezie (CIA)

8.13	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Zur Verhinderung einer höhergradigen Chemotherapie-induzierten Alopezie (CIA) kann bei taxanhaltigen Chemotherapien eine Kopfhautkühlung angeboten werden	
Level of Evidence 1	[736] , [737] , [738] , [739] , [740] , [741] , [742] , [743] , [744] , [745] , [746] , [747] , [748] , [749] , [750] , [751] , [752] , [753] , [719] , [754] , [755] , [756] , [757]	
	Konsens	

Kopfhautkühlung

Es gibt vier Mechanismen [\[758\]](#):

- Gefäßverengung
- reduzierte Aufnahme von Medikamenten in die Haarfollikelzellen
- Verringerung der Teilungsrate der Haarfollikelzellen
- Reduzierung der Stoffwechselaktivität

Mittlerweile liegen mehrere randomisierte Studien zur Anwendung einer Kopfhautkühlung („Scalp cooling“) zur Prävention von Chemotherapie-induzierter Alopezie (CIA) vor. In einer Metaanalyse von Shen et al. aus 2021 wurden 13 randomisierte und eine prospektiv nicht-randomisierte Studie identifiziert, von denen neun in die Metaanalyse eingeschlossen werden konnten [\[751\]](#). Die Patient*innen, überwiegend Frauen, waren größtenteils an Brustkrebs erkrankt und wurden mit unterschiedlichen Chemotherapieregimen behandelt. Dazu zählten insbesondere Polychemotherapien mit Taxanen und/oder Anthrazyklinen. In allen Studien erhielt die Interventionsgruppe eine Kopfhautkühlung mit Hilfe von speziellen Kühlkappen und die Kontrollgruppe keine spezielle Behandlung zur Alopezie-Prävention. Patient*innen mit Kopfkühlung hatten ein 41 % reduziertes Risiko für eine Alopezie > 50 % (RR 0,59; 95 % KI: 0,53 - 0,66). Dabei machte die Art des verwendeten Systems (Paxman, DigniCap, andere) keinen großen Unterschied (RR 0,56 - 0,61). Sehr unterschiedlich sind in den verschiedenen Studien die verwendeten Nachkühlungszeiten nach Infusionsende, von 20 bis 150 Minuten. Dabei fand sich in einer vergleichenden Studie kein Unterschied zwischen 20, 45 und 90 Minuten Nachkühlung unter Docetaxel-Therapie [\[752\]](#) und auch keine signifikante Verbesserung bei Verlängerung auf 150 Minuten unter Polychemotherapie [\[752\]](#). In fünf der neun Studien wurden Nebenwirkungsraten in der Kopfkühlungsgruppe berichtet: 66 % der Patient*innen gaben Beschwerden wie Kopfschmerzen, Kopfhaut- und Nackenschmerzen, Frieren, Übelkeit/Erbrechen, Schwindel, Hautulzeration und Pruritus an. In einem systematischen Review zum Einfluss der Kopfkühlung auf die Lebensqualität bei CIA fand sich in vier (31 %) der Studien eine signifikante Verbesserung, in neun (69 %) aber kein signifikanter Effekt auf die Lebensqualität. Ein

Grund dafür könnte sein, dass sich die Studienendpunkte immer auf eine Verhinderung einer schweren Alopezie beziehen, für die Patientin/ den Patienten aber auch eine leichte Alopezie mit einem Haarausfall bis maximal 50 % durchaus sichtbar und belastend ist.

Demzufolge kann Kopfkühlung zwar eine CIA in der Schwere mindern, ist aber nicht unbedingt mit einer Verbesserung der Lebensqualität einhergehend.

Weitere Literatur: Nangia et al. 2017 [756], Bajpai et al. 2020 [757] und Smetanay et al. 2019 [755]

Das niederländische Kopfhautkühlungsregister, die größte reale multizentrische Studie zur Wirksamkeit der Kopfhautkühlung, liefert weiterhin wichtige Erkenntnisse zur Linderung der Chemotherapie-bedingten Alopezie (CIA). Diese kumulative Studie, die sich über 13 Jahre erstreckt und 7.424 Patient*innen in 68 Krankenhäusern in den Niederlanden umfasst, ist die bisher umfassendste Datenquelle zur Kopfhautkühlung. Der dritte Artikel der Studie, der im Juni 2024 in *The Oncologist* veröffentlicht wurde, baut auf früheren Veröffentlichungen aus den Jahren 2012 und 2019 auf und festigt seine Rolle als wichtige Ressource für das Verständnis der Faktoren, die eine erfolgreiche Kopfhautkühlung beeinflussen [759].

Ergebnisse: Insgesamt trug mehr als die Hälfte der Patient*innen (n = 4.191, 56 %) keine Kopfbedeckung und 53 % (n = 3.784/7.183) berichteten zu Beginn ihrer letzten Behandlung von minimalem Haarausfall (WHO-Score 0/1).

Diese Studie hob auch die Ergebnisse der Kopfhautkühlung mit Anthrazyklinen hervor:

Anthrazyklin insgesamt keine Kopfbedeckung erforderlich = 40 % (913/2.267) und Gesamtbereich 20–93 % je nach aufgeführten Dosen (41 % – 93 % nur bei Monotherapie)

Anthrazyklin-Monotherapie – Epirubicin (E), insgesamt keine Kopfbedeckung = 67 %

Anmerkung: Zur Komplementierung der Daten wurde diese Studie ohne systematische Suche ergänzt.

Sicherheit

Die Inzidenz von Kopfhautmetastasen bei Brustkrebspatientinnen mit Kopfhautkühlung betrug 0,61 % [95 % KI: 0,32 % – 1,1 %] gegenüber 0,41 % (95 % KI: 0,13 % – 0,94 %) in der nicht kopfhautgekühlten Gruppe (p = 0,43), wobei es keine Unterschiede in der Überlebensrate gab [760].

Das Auftreten einer Kopfhautmetastase als erstes Anzeichen einer Progression nach Kopfhautkühlung wurde bei einem Leukämiepatienten und einem Patienten mit einem Hautlymphom berichtet [761]. Es trat auch bei zwei Brustkrebspatientinnen nach einer Nachbeobachtungszeit von 7 und 9 Jahren auf, wobei es unwahrscheinlich ist, dass die Kopfhautkühlung dazu beigetragen hat [762]. Verletzungen aufgrund von Kälte wurden nur nach der Verwendung von gefrorenen Gelkappen gemeldet.

Kombination von Kopfhautkühlung und -kompression

Studien zur Kombination aus Kopfhautkühlung („Scalp cooling“) und Kopfhautkompression („Scalp compression“) zur Prävention von Doxorubicin-

induzierter Alopezie wurde in der Metaanalyse von Shin et al. (2015) in drei Studien gefunden und ausgewertet (n = 122). Edelstyn (n = 77) [737], Kennedy (n = 19) [740] und Satterwhite (n = 26) [747] konnten unter der präventiven Behandlung mit Kühlkappen kombiniert mit Kompressionsverbänden bzw. Stauschläuchen eine signifikante Reduktion der Inzidenz von schwerer Alopezie > 50 % oder des Tragens von Perücken zeigen (OR: 0,16; 95 % KI: 0,03 - 0,75). Da die Kontrollgruppe jeweils keine Prophylaxe erhielt, ist unklar, ob durch die Kompression zusätzlich zur Kühlung ein positiver Effekt entstand.

Anmerkung: Die mechanisierte Kopfhautkühlung wird mittlerweile in einigen Zentren in Deutschland angeboten. Allerdings werden die Kosten für die Kopfhautkühlung nur bei einigen privaten Krankenversicherungen übernommen (existierende GOÄ-Kodierung)

8.2.4.2 Alimentäre Prophylaxe der Chemotherapie-induzierten Alopezie (CIA)

8.14	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence 3	Aufgrund unzureichender Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien ist eine Empfehlung für oder gegen eine alimentäre Prophylaxe mit Hirse und Xiaoaiping (Wirkstoff in der traditionellen chinesischen Medizin) der Chemotherapie-induzierten Alopezie nicht möglich.	
	[763], [764]	
	Starker Konsens	

Xiaoaiping

Xiaoaiping ist ein in der traditionellen chinesischen Medizin verwendetes Medikament, das überwiegend aus der Pflanze *Marsdenia tenacissima* (Rajmahal Hemp) besteht. In einer kleinen randomisierten, allerdings nicht verblindeten Studie erhielten 46 Brustkrebspatientinnen parallel zur Chemotherapie mit Docetaxel/Adriamycin 7,2 g/Tag Xiaoaiping für zwei Wochen während jedes Zyklus bzw. 47 nur die Chemotherapie (Kontrollgruppe). Dabei reduzierte Xiaoaiping die Rate an schwerer Alopezie (> 50 %) unter Erhöhung der Rate an milden Alopezien [764].

Hirse

Hirse (*Panicum miliaceum*) enthält neben Aminosäuren und Vitaminen auch Phytoöstrogene. Es wird als Therapeutikum gegen Haarausfall vermarktet, allerdings, ohne dass eine Wirksamkeit bislang in größeren Studien nachgewiesen wäre. In einer Fall-Kontroll-Studie mit 84 Patient*innen erhielt die Interventionsgruppe (n = 28) 300 mg/d echte Hirse oral sieben Tage vor der ersten Chemotherapie bis zum Ende der Behandlung, während der Kontrollgruppe keine spezielle präventive Therapie zugeteilt wurde [763]. Echte Hirse als präventive Behandlung zeigte einen signifikanten Effekt auf die Inzidenz von schweren Alopezien oder des Tragens einer Perücke (OR: 0,35; 95 % KI: 0,14 - 0,89).

Die Ergebnisse zu beiden Studien mit alimentärer Prophylaxe sollten jedoch mit großer Vorsicht interpretiert werden, da es sich um einzelne kleine Studien handelt.

8.2.5 Medikamentöse Prophylaxe der Chemotherapie-induzierten Alopezie (CIA)

8.15	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Eine Prophylaxe der Zytostatika induzierten Alopezie mit topischem Minoxidil und Topitriol sollte nicht erfolgen.	
Level of Evidence 3	[765] , [766] , [767] , [748]	
	Starker Konsens	

Minoxidil

2 %-Minoxidil topisch: Minoxidil ist für die Behandlung der androgenetischen Alopezie zugelassen. Das ursprünglich als Antihypertensivum entwickelte Medikament scheint bei topischer Anwendung durch Erweiterung der Kapillaren die Haarfollikeldurchblutung und damit das Haarwachstum zu verbessern.

In der Metaanalyse von Shin et al. (2015) wurde in zwei Studien die topische Anwendung von 2 %-Minoxidil als Prävention von Doxorubicin-induzierter Alopezie gefunden und ausgewertet [\[748\]](#). In beiden Studien, in denen nur Frauen mit überwiegend Brustkrebs eingeschlossen waren, wurde 2 x täglich 2 %-Minoxidil topisch appliziert, beginnend 24 Stunden (Rodriguez et al. [\[767\]](#), n = 48) bzw. 1 - 2 Wochen (Granai et al. [\[765\]](#), n = 10) vor der ersten Chemotherapie. Die randomisierte Studie von Rodriguez et al. war placebokontrolliert, wohingegen bei Granai et al. die nicht behandelte Seite jeder Patientin als Kontrolle diente. Die gepoolten Daten zeigen keine signifikante Reduktion in der Inzidenz von schwerer Alopezie Grad oder das Tragen einer Perücke durch die präventive Gabe von topischem Minoxidil (OR: 0,81; 95 % KI: 0,22 - 0,93).

Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass es unter der topischen Therapie mit 2 %-Minoxidil Lösung schneller zu einem erneuten Wachstum der Haare nach dem Haarverlust kommt. In einer kleinen randomisierten Studie von Duvic et al. [\[768\]](#) wurden 20 Frauen mit Brustkrebs unter unterschiedlichen Chemotherapien untersucht: In der Interventionsgruppe (n = 11) wurde 2 x täglich 1 ml Minoxidil 2 % während und bis vier Monate nach der Chemotherapie appliziert. Die Minoxidil-Gruppe hatte dabei im Vergleich zur Kontrollgruppe unter Placebo ein längeres Zeitintervall bis zum kompletten Haarausfall (61,8 vs. 50,3 d, p = 0,15) und ein kürzeres Zeitintervall vom Start der Therapie bis zum kompletten erneuten Haarwachstum (148,5 vs. 187,2 d, p = 0,07).

Außerdem wird Minoxidil auch zur Behandlung der endokrin induzierten (androgenetischen) Alopezie bei Frauen eingesetzt. Daten zur Prophylaxe gibt es hier nicht.

Topitriol

Topitriol topisch: Topitriol-Creme (Vitamin D3) als präventive Maßnahme von durch Cyclophosphamid, Doxorubicin und 5-FU induzierter Alopezie wurde in einer Studie von Hidalgo et al. bei Brustkrebspatientinnen (n = 14) angewendet [766]. Die Interventionsgruppe (n = 12) erhielt Topitriol-Creme unterschiedlicher Konzentration (500 oder 1.000 µg täglich) für sieben Tage bis zum Beginn der Chemotherapie oder 2.000 µg täglich für fünf Tage vor und nach Chemotherapie. Die Kontrollgruppe (n = 2) erhielt ein Placebo (500 oder 1.000 µg täglich) für sieben Tage.

Alle Patientinnen entwickelten eine milde Alopezie (< 50 %) 20 - 30 Tage nach Chemotherapie, die topische Anwendung von Topitriol war somit ohne nennenswerten Effekt.

8.2.6 Therapie der Alopezie

8.16	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Level of Evidence 5	Es besteht keine wirksame medikamentöse oder nicht-medikamentöse Therapie der Tumorthherapie-induzierten Alopezie.	
	Starker Konsens	

Es gibt keine Evidenz für eine Therapie der CIA. Da der Haarausfall aufgrund der Haarwachstumsphasen verzögert zur Schädigung erfolgt, ist auch offensichtlich, dass eine Therapie bei bereits einsetzendem Haarausfall nicht erfolversprechend ist. Darüber hinaus waren medikamentöse Verfahren auch im präventiven Ansatz nicht erfolgreich.

8.2.7 Aufklärung und Vorbereitung des Patient*innen

8.17	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2025
EK	Aufgrund der Stigmatisierung bei Tumorthherapie-induzierter Alopezie und eingeschränkter Prophylaxe- und Therapieoptionen sollen Patient*innen auf die Situation vorbereitet, unterstützende Gespräche angeboten und ein gewünschter Haarersatz frühzeitig rezeptiert werden.	
	Starker Konsens	

Zur Wirksamkeit einer Alopezie-Aufklärung mit Simulation der Kahlheit liegt eine Studie vor. McGarvey et al. nutzten ein Computerprogramm zur psychischen Unterstützung von Krebspatientinnen mit Alopezie (n = 45) [769]. Das Programm „Help with Adjustment to Alopecia by Image Recovery“ („HAAIR“) zur Simulation von Kahlheit und dem Tragen einer Perücke wurde der Interventionsgruppe zur Verfügung

gestellt, die Kontrollgruppe nutzte einen Ressourcen-Raum mit Perücken. Ausgewertet wurden neben Akzeptanz und Handhabung des „HAAIR“-Systems die Differenz in der durch Alopezie verursachten Belastung (erfasst mit dem BSI-18, GSI und IHQ) und die Veränderung des Tumor-Copings.

Alle Patientinnen der Interventionsgruppe waren erfreut über die Nutzung des „HAAIR“-Systems. Interventions- und Kontrollgruppe zeigten nach erfolgreichem Haarverlust eine signifikant geringere psychische Belastung im Vergleich zur Basisuntersuchung vor Beschäftigung mit der zu erwartenden Alopezie. Die Verbesserung bestand in der Gruppe, die „HAAIR“ nutzte im drei Monats-Follow-up weiter fort, während die psychische Belastung in der Kontrollgruppe wieder zunahm.

Grundsätzlich kommt der Aufklärung der Patient*innen über die Therapie-induzierte Alopezie eine große Bedeutung zu, da auf diese Weise ein antizipatorisches Coping [770] möglich wird. Dieses Ziel kann ebenso durch unterstützende Maßnahmen wie den Einsatz von Imaginationsübungen oder auch die Instrumentalisierung von Kopfbedeckungen erreicht werden [771]. Männer und Frauen konnotieren CIA unterschiedlich und unterscheiden sich auch in ihrer Copingstrategie, sodass deswegen eine Beratung sinnvoll ist, die diesen Unterschied berücksichtigt [772].

Patient*innenorganisationen stellen auch hier eine wichtige Ressource zur Weitergabe von gelebten Erfahrungswissen dar.

8.2.8 Informationen zum Ersatzhaar/ Perücke

Perücken, die wie eine zweite Haut mit Haar gemacht werden, sind oft vom eigenen Haar nicht zu unterscheiden. Sie können aus Kunst- oder Echthaar gefertigt sein und auf unterschiedliche Trägerstoffe (Tüll, Stoffbänder, feine Gaze "Monofilament") aufgebracht sein. Eine Alternative bei lichtem Haar sind sogenannte Streuhaare (rezeptfrei), die die Haare optisch dichter wirken lassen können.

Die Versorgung mit Perücken wird durch die Krankenkassen zumindest zum Teil mit unterstützt, d.h. Perücken sind verschreibungsfähig. Die Kasse akzeptiert Rezepte für Perücken ohne große Umstände, jedoch für Männer nur in Einzelfällen. Doch nicht jede Krankenkasse leistet für die Perücke auf Rezept denselben Betrag. Von Kasse zu Kasse gibt es deutschlandweit und in den einzelnen Regionen erhebliche Unterschiede. Nur wenige Kassen ersetzen den vollen Betrag für die Perücke auf Rezept, häufig muss ein Anteil der Kosten selbst übernommen werden. Der von der Kasse getragene Betrag hängt auch davon ab, ob Echthaar verschrieben wurde oder nicht (z.B. bei empfindlicher Kopfhaut, Allergien, usw.).

Es gibt zahlreiche Informationsangebote von Selbsthilfegruppen zu Kopfbedeckungen und Perücken. Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat eine Broschüre zu Haarausfall herausgegeben. <https://www.gesundheitsinformation.de/haarausfall-bei-chemotherapie.html>

Echthaar oder Kunsthaar

Echthaarperücken zeichnen sich durch eine lange Haltbarkeit und natürliche Eigenschaften aus. Sie können gefärbt, geglättet, gelockt und individuell geschnitten werden. Kunsthaarperücken gibt es in verschiedenen Qualitätsklassen. Bei günstigen Kunsthaarperücken ist die Frisur kaum wandelbar, bei höheren Qualitäten lässt sich die Frisur verändern und kommt dem Echthaar recht nahe.

Tressen (maschinell gearbeitet auf Montur/Stoffbänder)

Tressenperücken sind leicht zu frisieren, geben der Frisur Stand und Volumen am Haaransatz und lassen ausreichend Luft an die Kopfhaut.

Monofilament (Oberkopf handgeknüpft, Hinterkopf maschinell gearbeitet auf Montur/ Stoffbänder)

Monofilament ist eine feine Gaze, die immer handgeknüpft wird und auf dem Kopf, wenn keine Haare mehr vorhanden sind, wie eine Kopfhaut aussieht. Die Haare wirken wie auf der Kopfhaut gewachsen.

Monofilament 100 % handgeknüpft (ganzer Oberkopf handgeknüpft, Hinterkopf handgeknüpft feines Baumwollgewebe)

Vollständig handgeknüpfte Perücken sind auf feinem Tüll gearbeitet, hierdurch entsteht ein hoher Tragekomfort. Der Baumwolltüll ist eine atmungsaktive Naturfaser und daher besonders für empfindliche Kopfhaut und Allergiker geeignet.

Streuhaare

Falls lediglich dünnes oder liches Haar zu erwarten ist, können Streuhaare eine rezeptfreie und kostengünstige Alternative sein. Sie können auch zum Kaschieren von Narben auf der Kopfhaut angewandt werden. Streuhaare bestehen aus kleinsten, natürlich gewonnenen Mikrofasern, die statisch aufgeladen sind und sich so mit den Haaren verbinden können.

8.3 Hand-Fuß-Syndrom

8.3.1 Klinisches Erscheinungsbild

Das Hand-Fuß-Syndrom (HFS) ist klinisch definiert durch schmerzhafte erythematöse Läsionen betont palmoplantar, welche in Zusammenhang mit einer medikamentösen Tumorthherapie auftreten. Die Bezeichnungen palmoplantare Erythrodyästhesie und Chemotherapie-induziertes akrales Erythem werden in der Literatur ebenfalls für das HFS verwendet [773]. Klinisch kann man mindestens zwei Varianten des HFS abgrenzen (Tabelle 49) und es ist unklar, ob es sich bei dem HFS um eine heterogene Sammlung verschiedener Krankheitsbilder oder verschiedener zugrundeliegender Mechanismen handelt [774].

In zeitlichem Zusammenhang mit der auslösenden Therapie kommt es zuerst zum Auftreten von Dysästhesien palmo-plantar. Bei dem HFS Typ I (Tabelle 49) nehmen innerhalb einiger Tage die Beschwerden zu, es kommt zu brennenden Schmerzen und scharf begrenzter Erythembildung mit ödematösen Schwellungen, die übergehen können in Blasenbildung, Desquamation der Hornschicht mit nachfolgenden Ulzerationen oder Erosionen. In Einzelfällen wurde eine Keratoderm-artige Verdickung der Hornschicht beschrieben [775], [776]. Die Läsionen sind primär palmoplantar lokalisiert (wobei die Fußsohlen häufig stärker betroffen sind), können in ausgeprägten Fällen aber auch Hand- und Fußrücken sowie Intertrigines und Areale eng anliegender Kleidung betreffen.

Das HFS Typ II ([Tabelle 49](#)) ist insbesondere an Druckpunkten der Handflächen und Fußsohlen lokalisiert, kann aber je nach individueller mechanischer Belastung auch an anderen Stellen wie Fußkanten, Amputationsstümpfen oder Ellenbogen auftreten. Im Gegensatz zu dem HFS Typ I sind Läsionen an Hand-, Fußrücken und intertriginösen Arealen bislang nicht beschrieben worden.

Klinisch kommt es initial zu Missempfindung und Erythemen, gefolgt von einem zunehmenden, scharf begrenzten Erythem mit zunehmender Schmerzhaftigkeit und einer kallusartigen Verquellung und Verdickung der Hornschicht in den Erythemen. Daher wurde auch der Begriff „palmar-plantar epidermal hyperplasia“ verwendet [\[777\]](#). Im Bereich der verquollenen Hornschicht kann es zur Bildung von prallen, großen Blasen kommen. Das klinische Bild des HFS Typ II kann innerhalb von Tagen deutlich zunehmen.

Je nach Ausprägung der Hautveränderungen und der Beschwerden werden drei (NCI-Klassifikation) oder vier (WHO-Klassifikation) Schweregrade unterschieden ([Tabelle 50](#)).

In der Regel tritt das HFS innerhalb der ersten Therapiewochen mit der auslösenden Substanz auf, bei bestimmten Medikamenten wie Capecitabin, Cytarabin oder Sunitinib kann das HFS auch nach einigen Therapiemonaten auftreten [\[778\]](#), [\[779\]](#).

Nach Absetzen oder Unterbrechen der zugrundeliegenden Therapie kommt es innerhalb einiger Wochen zu einem deutlichen Rückgang der Beschwerden und Abheilen der Hautveränderungen, häufig begleitet durch eine exfoliative Schuppung [\[778\]](#). Bleibende Schäden nach Absetzen der verursachenden Substanz sind selten und können sich durch persistierende Missempfindungen oder kutane Läsionen wie Erythemen und Schuppung äußern [\[780\]](#).

Tabelle 49: Vergleich des Hand-Fuß-Syndroms unter Chemotherapie und Multikinaseinhibitor (MKI)-Therapie

	Typ I	Typ II
häufige Auslöser	bei höher dosierten Chemotherapeutika wie 5-Fluorouracil, Doxorubicin	Multikinase-Inhibitoren wie Sorafenib und Sunitinib, BRAF-Inhibitoren wie Vemurafenib und Dabrafenib
Beginn	bei höher dosierten Pulstherapien: nach 1-21 Tagen bei kontinuierlichen niedrig-dosierten Therapien: bis zu mehrere Monate	Sorafenib: 2.-4. Therapiewoche Sunitinib: häufig nach 1-3 Therapiemonaten
Abklingen	1 - 2 Wochen nach Absetzen	1 - 2 Wochen nach Absetzen
Lokalisation	flächiger, kann auch andere Körperregionen (insbesondere	mehr lokalisiert, Druckstellen palmoplantar

	Typ I	Typ II
	Intertrigines, Hand-, Fußrücken) betreffen	
Klinik	schmerzhaft Erythem, Ödem, Blasen, Desquamation	schmerzhaft Kallusartige Hyperkeratosen und Blasen, z.T. umgeben von erythematösem Halo
Pathogenese	Hinweise auf Schweiß- assoziierte Toxizität	Hinweise auf vaskulären Mechanismus
modifiziert nach Degen et al. [781]		

Tabelle 50: Schweregradeinteilung des Hand-Fuß-Syndroms

Grad	WHO	WHO-Korrelation Histologie	National Cancer Institute (NCI- CTCAE* Version 3.0)	National Cancer Institute (NCI- CTCAE* Version 4.02 und 5.0)
1	(dezentres) Erythem, Missempfindungen möglich, normale Aktivität möglich	erweiterte Kapillaren	minimale Hautveränderungen (z.B. Erythem), keine Schmerzen	minimale Hautveränderungen (z.B. Erythem, Schwellung oder Hyperkeratose), keine Schmerzen
2	erythematöse Schwellung, Schmerzen bei mechanischer Belastung palmoplantar	isolierte Keratinocyten- nekrosen in höheren Epidermislagen	Hautveränderungen (z.B. Blasen, Blutung, Schwellung oder Schmerzen), keine Funktionsein- schränkung	Hautveränderungen (z.B. Blasen, Blutung, Schwellung oder Hyperkeratose) mit Schmerzen und Beeinträchtigung täglicher Aktivitäten
3	schmerzhafte erythematöse Schwellung, Fissuren, Alltagsaktivitäten eingeschränkt	Nekrose Basalzellschicht Keratinocyten	ulzerierende Dermatitis oder Hautveränderungen mit Schmerzen und Funktionsein- schränkung	schwere Hautveränderungen (z.B. Blasen, Blutung, Schwellung oder Hyperkeratose) mit Schmerzen und Beeinträchtigung Selbstversorgung

Grad	WHO	WHO-Korrelation Histologie	National Cancer Institute (NCI-CTCAE* Version 3.0)	National Cancer Institute (NCI-CTCAE* Version 4.02 und 5.0)
4	stark schmerzhafte erythematöse Schwellung, Blasenbildung und Ulzeration möglich, Alltagsaktivitäten nicht möglich	Nekrose komplette Epidermis	-	-

Literatur: Lassere and Hoff 2004 [782]

*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

8.3.2 Diagnostik

Für die Diagnose des HFS sind in der Regel die Anamnese mit Exposition zu einem medikamentösen Auslöser und das klinische Bild ([Kapitel 8.3.1](#)) ausreichend. Die Histologie des HFS ist vereinbar mit den Veränderungen durch eine toxische Einwirkung und nicht typisch für einen bestimmten Auslöser ([Tabelle 51](#)) [774], [778].

8.3.3 Inzidenz und Risikofaktoren

Das HFS gehört zu häufigen Nebenwirkungen einer Therapie mit Anthrazyklinen (Doxorubicin, pegyliertes liposomal verkapseltes Doxorubicin (PLD)), Taxanen (besonders Docetaxel) und Pyrimidinanaloga (Cytarabin = Cytosin-Arabinosid, 5-FU und Derivate wie Capecitabin) ([Tabelle 51](#)). Daneben wurde das Auftreten eines HFS wesentlich seltener auch bei zahlreichen weiteren Substanzen beschrieben, wie für Paclitaxel, Hydroxyurea, Methotrexat, 6-Mercaptopurin, Cyclophosphamid, Cisplatin, Daunorubicin, Etoposid, Vinorelbin, Irinotecan und Epirubicin [774], [778].

Bei den molekular gezielten Ansätzen in der medikamentösen Tumorthherapie gehört das HFS zu den häufigen Nebenwirkungen der Multikinase-Inhibitoren Sorafenib und Sunitinib sowie der BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib ([Tabelle 51](#)).

Aus diesen Inzidenzdaten ergeben sich -neben der oben dargestellten Klinik und Histologie- weitere Hinweise, dass dem HFS eine toxische Einwirkung zugrunde liegt. Dazu gehört zum einen die Dosisabhängigkeit [783], die sowohl für Chemotherapien wie 5-Fluorouracil, Capecitabin, Cytarabin [778] als auch für MKI wie Sorafenib [784], [785] beschrieben wurde. Zum anderen spricht dafür das häufigere Auftreten bei verlängerter Exposition mit der Substanz (z.B. bei protrahierten oder kontinuierlichen niedrig dosierten Infusionsregimen, liposomalen Zubereitungen mit langer Halbwertszeit oder kontinuierlicher oraler Zufuhr). Weiterhin kommt es zu einer Zunahme von Häufigkeit und Schwere eines HFS bei der Kombination zweier Substanzen, die beide ein HFS verursachen können ([Tabelle 51](#)). So stellte die Zugabe von Docetaxel einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten eines HFS unter

Capecitabin dar [\[786\]](#). Daneben spielen Substanz-abhängige Faktoren eine Rolle. So tritt ein HFS $\geq$ Grad 2 unter Capecitabin-Therapie häufiger bei niedrigem Serum-Folat und niedrigen Folatleveln in den Erythrozyten und bei bestimmten genetischen Polymorphismen in bestimmten Enzymen, die im Fluoropyrimidine-Metabolismus involviert sind auf (wie DPYD, TYMS, DPYS, CDA, and MTHFR) [\[783\]](#).

Für Sorafenib wurde ein Scoring-System für das Auftreten eines HFS Grad 3 beschrieben, bestehend aus den Parametern Geschlecht (weiblich ungünstig), Bilirubin ($< 10 \mu\text{mol/l}$ ungünstig) und Hämoglobin ($\geq 13 \text{ g/l}$ ungünstig) [\[787\]](#).

Tabelle 51: Häufigkeitsangaben zum Auftreten eines Hand-Fuß-Syndroms unter verschiedenen medikamentösen Tumorthapien

Medikament	Dosierung	Inzidenz Hand-Fuß-Syndrom	Inzidenz schweres HFS (Grad ≥ 3)	Referenz
Sorafenib	2 x 400 mg/d	34 %	Grad 2/3: 30 % Grad 3: 9 %	[788]
Sorafenib	2 x 400 mg/d	48 %	17 %	[789]
Sorafenib+ Bevacizumab	2 x 200 - 400 mg/d	79 %	Grad 2/3: 57 %	[785]
Sunitinib	50 mg/d	36 %	23 %	[789]
Sunitinib	37,5 - 50 mg/d	19 %	6 %	[790]
Sunitinib+ Interferon alpha	37,5 - 50 mg/d	keine Angabe	16 %	[790]
Regorafenib	Wochen 1 – 3: 160 mg/d Woche 4: Therapiepause	61 %	20 %	[791]
Cabozantinib	140 mg 1 x tgl.	35,3 %	9,5 %	[792]
Docetaxel	100 mg/m ² alle 3 Wochen	6 - 37 %	0 - 4 %	[793]
Doxorubicin	30 mg/m ² d 1 - 3 alle 14 Tage	22 - 26 %		[778]

Medikament	Dosierung	Inzidenz Hand-Fuß-Syndrom	Inzidenz schweres HFS (Grad ≥ 3)	Referenz
pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD)	40 - 50 mg/m ² alle 3 - 4 Wochen	40 - 50 %	Grad 2/3: 20 %	[794]
pegyliertes liposomales Doxorubicin (PLD)	20 mg/m ² alle 2 - 3 Wochen	34 - 48 %	2 - 5 %	[795] , [796]
Capecitabin	2 x 1.250 mg ² /d	50 - 60 %	10 - 17 %	[797]
5-Fluorouracil	Bolus	6 - 13 %	0,5 %	[798] , [799]
5-Fluorouracil	kontinuierlich	35 %	7 %	[799]
5-Fluorouracil	+ DPD Inhibitor (Eniluracil)	5 %	selten	[799]
Cytarabin (Cytosin Arabinosid)	1.000 mg/m ²	14 - 33 %		[778]
Cytarabin (Cytosin Arabinosid)	100 mg/m ²	selten		[778]
Docetaxel+ Capecitabin		56 - 63 %	24 - 26 %	[786] , [359]
Vemurafenib	2 x 960 mg	25 %	< 1 %	[800]
Dabrafenib	2 x 150 mg	27 %	< 1 %	[801]
Dabrafenib + Trametinib	Dabrafenib 2 x 150 mg, Trametinib 2 mg	4 - 10 %	0 %	[801] , [800]
modifiziert nach Degen et al. [781]				

8.3.4 Prophylaxe des Hand-Fuß-Syndroms (HFS)

8.3.4.1 Basismaßnahmen

8.18	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Zur Prophylaxe des Hand-Fuß-Syndroms soll die Patientin/ der Patient zu folgenden Verhaltens- und Basismaßnahmen beraten werden: • Vermeidung mechanischer Belastung (Druck, Reibung, Hitze) • Vermeidung von chemischen Noxen (Reinigungsmittel) • Vermeidung von längerem Kontakt mit Wasser • Behandlung von Vorerkrankungen wie Intertrigo, Nekrosen, Mykosen, Hyperkeratosen	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

8.19	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Zusätzlich zu den o.g. Verhaltens- und Basismaßnahmen sollte eine Prophylaxe des Hand-Fuß-Syndroms mit harnstoffhaltiger Creme mehrfach täglich (mind. 2 x tgl.) erfolgen.	
Level of Evidence 2	[802] , [803] , [804] , [805] 2: Evidenz besteht für Capecitabin und Sorafenib.	
	Starker Konsens	

Die oben genannten Verhaltens- und Basismaßnahmen wurden nicht in Studien untersucht, sondern entsprechen der „good clinical practice“. Allgemeinmaßnahmen bestehen aus folgenden Punkten: Ab Beginn der Therapie sollen mechanische Belastungen der Haut wie Druck (Heben und Tragen, längere Spaziergänge), Reibung (eng anliegende Kleidung und enge Schuhe) sowie Hitzeeinwirkung vermieden werden. Die Füße können durch zeitweiliges Hochlagern der Beine entlastet werden.

Wichtig ist eine Untersuchung der Hände und Füße auf das Vorliegen von Hauterkrankungen wie Ekzeme, Pilzkrankungen der Haut, Hyperkeratosen oder Fehlstellungen, die zu ungleicher Druckbelastung der Haut führen können, vor Therapiebeginn.

Harnstoffhaltige Cremes

Es gibt vier RCTs, die den prophylaktischen Effekt von harnstoffhaltigen Cremes untersuchten. In einer multizentrischen doppelblinden Studie bei mit Capecitabin behandelten Patient*innen wurde eine Creme, die gemäß der Inhaltsstoffe von Cotaryl

Cream mit zusätzlich 12 % Harnstoff und 6 % Milchsäure hergestellt wurde, 2 x täglich versus Vanicream (PSI Pharmaceutical Specialties, Rochester, MN) 2x täglich als wirkstofffreien Vergleichsarm [804] aufgetragen. Primärer Endpunkt der Studie war die Häufigkeit eines Patient*innen-berichteten mittelstark bis starkem HFS gemäß CTCAE 3.0 innerhalb der ersten drei Therapiewochen. Hierzu beurteilten die Patient*innen täglich in einem Tagebuch die Schwere von Symptomen des HFS orientiert an den NCI-CTCAE Version 3.0. Bei insgesamt 108 auswertbaren Patient*innen war die Inzidenz eines mittelstarken bis starken HFS zwischen den beiden Gruppen in den ersten drei Therapiewochen vergleichbar und lag bei 13,6 % in der harnstoff-/milchsäurehaltigen Creme versus 10,2 % im wirkstofffreien Vergleichsarm. Bereits am ersten Therapietag, dem ersten Tag der Chemotherapie entsprechend, notierten einige Patient*innen in ihrem Tagebuch Symptome eines HFS, vor allem in der Gruppe der harnstoff-/ milchsäurehaltigen Creme, sodass möglicherweise von den Patient*innen eine Reizung durch die Creme, vor allem in der Verumgruppe als HFS fehlinterpretiert wurde. In einem weiteren, offenen RCT bei Patient*innen, die eine Sorafenib-Therapie erhielten, wurde eine 10 % harnstoffhaltige Creme (10 % Harnstoff in Eucerin, Beiersdorf, Hamburg, Deutschland) und Best Supportive Care versus ausschließlich Best Supportive Care (BSC) erprobt, wobei die Verwendung anderer Topika bis zum Auftreten eines HFS untersagt war [803]. Primärer Endpunkt war die Häufigkeit eines HFS beliebigen Grades (nach einem modifizierten Beurteilungsschema) innerhalb der ersten 12 Wochen der Sorafenib-Therapie. 871 Patient*innen wurden in der Studie randomisiert. Bezüglich des primären Endpunkts war die harnstoffhaltige Creme plus BSC der ausschließlichen BSC signifikant überlegen, mit einer Häufigkeit von 56,0 % versus 73,6 % ($p < 0,001$). Auch bezüglich der sekundären Endpunkte eines Auftretens eines HFS $\geq$ Grad 2, der medianen Zeit bis zum Auftreten eines HFS war die Gruppe, die mit 10 % harnstoffhaltiger Creme behandelt hatten, überlegen. Auch die vom Patient*innen ausgefüllten Hand-Fuß-Lebensqualitätsbögen zeigten zwischen Woche vier und Woche 14 einen niedrigeren Wert in der Gruppe, die mit 10 % harnstoffhaltiger Creme behandelt hatten. Der dritte RCT berichtet von der Überlegenheit 10 % harnstoffhaltige Creme versus Mapisal, und wird im Part Mapisal ausführlich beschrieben [802]. In einer weiteren multizentrischen doppelblinden randomisierten Studie bei Patient*innen, die eine Therapie mit Sorafenib erhielten, wurde eine 20 % harnstoffhaltige Creme (20 % Harnstoff plus Methylparaben) 2 x täglich versus Placebo-Creme (bestehend aus Methylparaben) 2 x täglich für 12 Wochen auf Hände und Füße appliziert. Primärer Endpunkt war die Häufigkeit eines HFS (Klassifikation nach modifiziertem Beurteilungsschema [803] innerhalb der ersten 12 Therapiewochen. 288 Patient*innen wurden in die Studie randomisiert. Bzgl. des primären Studienendpunktes war die harnstoffhaltige Creme der Placebo-Creme nicht signifikant überlegen, allerdings zeigte sich ein Trend zu einer niedrigeren Häufigkeit eines HFS in der harnstoffhaltigen Gruppe. Hinsichtlich weiterer sekundärer Endpunkte, wie das Auftreten von $\geq$ Grad 2 HFS nach zwei Wochen Therapiedauer und Bewertung der Hand-Fuß-Lebensqualität nach 12 Wochen Therapiedauer war die Gruppe, die mit harnstoffhaltiger Therapie behandelt wurde, der Placebo-Gruppe signifikant überlegen [805].

8.3.4.2 Substanzspezifische Maßnahmen

8.20	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad 0	Zusätzlich zur Basisprophylaxe kann während der Dauer der Infusion mit Docetaxel eine Prophylaxe des Hand-Fuß-Syndroms und der Nagelveränderungen durch Kühlung erfolgen.	
Level of Evidence 2	[806] , [807] , [808] , [809]	
	Starker Konsens	

Kühlung bei Taxantherapie-Docetaxel

Bei Docetaxel liegt ein monozentrischer RCT vor, bei dem ein Gelhandschuh bei einer Temperatur von -4 °C verwendet wurde, der insgesamt 90 min von den Patient*innen getragen wurde (15 Minuten vor und nach der Infusion und über die 60 Minuten Infusionsdauer von Docetaxel) [\[807\]](#). Die Patient*innen dienten als ihre eigene Kontrolle, indem der gefrorene Gelhandschuh nur an einer Hand getragen wurde, die randomisiert zugeordnet wurde. Die Evaluation erfolgte über Fotos durch einen verblindeten Rater. Von 53 Patient*innen waren aufgrund der ebenfalls hohen Abbruchquote (32 von 53 Patient*innen, 61,5 %) aufgrund Unzufriedenheit mit der Intervention nur 21 Patient*innen auswertbar. Es ergab sich kein Unterschied im Endpunkt Erythrodermie oder Nagelveränderungen (Grading jeweils nach CTCAE Version 4). Einschränkungen bei der Studie waren das monozentrische Design und die hohe Abbruchquote. Die hohe Abbruchquote war in früheren monozentrischen Studien mit gefrorenen Gelhandschuhen oder Gelsocken nicht aufgetreten [\[809\]](#), [\[806\]](#), [\[808\]](#). Bei einer Studie handelte es sich um eine intra-individuell kontrollierte, aber nicht-randomisierte Studie, bei der Patient*innen mit einer Docetaxel-Therapie, jeweils die rechte Hand bei Docetaxel-Gabe mit einem gefrorenen Gelhandschuh (Elasto-Gel, Cedex, Akromed, Frankreich) über insgesamt 90 Minuten gekühlt wurde [\[809\]](#). Endpunkte waren Toxizität an Nägeln und Händen nach den NCI-CTC Version 2. Ferner wurde die Zufriedenheit mit der Intervention durch die gefrorenen Gelhandschuhe abgefragt mit vier Antwortmöglichkeiten: unzufrieden, nicht sehr zufrieden, zufrieden, und sehr zufrieden. Von 45 Patient*innen waren sechs unzufrieden mit der Intervention und fünf davon brachen die Kühlintervention ab (5/45 Patient*innen, 11,1 %). Bei Nageltoxizität und Hauttoxizität ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen der behandelten Seite und der Kontrollseite; eine Hauttoxizität trat in 24 % der Patient*innen bei der mit einem gefrorenen Gelhandschuh versehenen Hand versus 53 % an der Kontrollhand auf ($p = 0,0001$). Eine weitere nicht-randomisierte intra-individuell kontrollierte Studie von derselben Gruppe untersuchte den Effekt einer gefrorenen Gelsocke (Elasto-Gel frozen flexible sock, Akromed, Frankreich) am rechten Fuß versus keine Behandlung des anderen Fußes bei einer Docetaxel-Therapie [\[808\]](#). Die Behandlung mit der gefrorenen Gelsocke war bezüglich der Vermeidung von Nageltoxizitäten der Nichtbehandlung signifikant überlegen. Die Häufigkeit von Hauttoxizitäten an den Füßen, die nach NCI-CTC Version 3 beurteilt wurden, war ein sekundärer Endpunkt und sie waren niedrig (2 % im Behandlungsarm versus 6 % im Kontrollarm) und nicht signifikant unterschiedlich zwischen rechtem und linkem Fuß. Hier gab nur eine Person von 48

behandelten Patient*innen an, mit der Intervention unzufrieden zu sein (Auswahl: unzufrieden, zufrieden, sehr zufrieden), und niemand brach die Studie aufgrund einer Unzufriedenheit mit der Intervention ab. Eine weitere Studie untersuchte den Effekt von Eisbeuteln um Hand- und Fußgelenke während einer Chemotherapie mit PLD [806]. Hier gab es keinen intra-individuellen Vergleich. Als Vergleich dienten Patientinnen ohne Kühlintervention, die als erste Gruppe in die Beobachtungsstudie eingeschlossen worden waren, während die später eingeschlossenen Patientinnen Kühlintervention erhielten. Hier gab es Unterschiede in Basisdaten zwischen den Gruppen, die allerdings nicht signifikant waren. In einer multivariaten Analyse war die durchgeführte Kühlung ($p = 0,0097$) neben einer niedrigeren PLD-Dosis ($p = 0,0305$) ein unabhängiger protektiver Faktor für die Entstehung eines HFS.

In der Praxis bewährt sich eine Kühlung unter Verwendung von Kühlpads, auf die Hände und/ oder Füße gelegt werden, als einfach umsetzbar und für die Patient*innen gut verträglich.

8.3.4.3 Weitere geprüfte Optionen zur Prophylaxe

8.3.4.3.1 Mapisal

8.21	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Eine Prophylaxe des Capecitabin-induziertem Hand-Fuß-Syndroms mit Mapisal (topische Therapie) soll nicht erfolgen.	
Level of Evidence 2	[802], [810]	
	Starker Konsens	

Mapisal ist eine Salbe, die verschiedene Antioxidantien und einen hohen Radikalschutzfaktor enthält. In dem offenen RCT wurde Mapisal 3 x täglich versus eine 10 % harnstoffhaltige Creme 3 x täglich, jeweils appliziert nach Waschen der Hände, bei mit Capecitabin behandelten Patient*innen untersucht [802]. Bezüglich des primären Endpunkts, der Entwicklung eines HFS irgendeines Grades innerhalb der ersten sechs Behandlungswochen, war Mapisal der harnstoffhaltigen Creme signifikant unterlegen, mit dem Auftreten eines HFS in 30/76 Fällen (39,5 %) in der Mapisalgruppe versus 17/76 Patient*innen im Vergleichsarm (22,4 %), (OR 2,37; 95 % KI: 1,14 - 4,84; $p = 0,029$). Die Verteilung des Schweregrads unter den von HFS betroffenen Patient*innen war zwischen Mapisal und der harnstoffhaltigen Creme vergleichbar. Auch war die Zeit bis zum Auftreten des HFS irgendeines Grades bei den mit harnstoffhaltiger Creme behandelten Patient*innen länger als bei den Patient*innen in der Mapisalgruppe. Hingegen war die Entwicklung eines HFS vom Grad ≥ 2 zwischen den Gruppen vergleichbar. Signifikante Unterschiede gab es weiterhin im DLQI (Dermatology Life Quality Index), bei dem Mapisal der Vergleichsgruppe ebenfalls unterlegen war. Die Studie bestätigte damit nicht die Ergebnisse einer einarmigen Studie mit Mapisal bei mit PLD behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom, bei der bei regelmäßiger Anwendung von Mapisal ein HFS

seltener als erwartet auftrat bzw. sich ein nach Unterbrechung der Mapisalthherapie aufgetretenes HFS nach Wiederbeginn des Mapisals besserte oder abheilte [810].

8.3.4.3.2 Pyridoxin (Vitamin B6)

8.22	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Eine Prophylaxe des Capecitabin-induzierten Hand-Fuß-Syndroms mit Pyridoxin (Vitamin B6) soll nicht erfolgen.	
Level of Evidence 1	[811], [812], [813], [783], [814]	
	Starker Konsens	

8.23	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Eine Prophylaxe des Tumorthherapie-induzierten Hand-Fuß-Syndroms mit Pyridoxin (Vitamin B6) soll nicht erfolgen.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

Zur Prophylaxe des HFS mittels Pyridoxin liegen drei Metaanalysen vor [811], [813], [812]. In der Mehrzahl der Studien wurden Patient*innen mit capecitabinhaltiger Chemotherapie untersucht, in der Studie von Gruenigen et al. wurde Pyridoxin zur Vermeidung des HFS unter PLD erprobt [815].

Zur Bestimmung des Schweregrads des HFS wurden die NCI-CTCAE Kriterien Version 2 oder 3 verwendet. Die Dosen von Pyridoxin lagen zwischen 60 mg/d und 400 mg/d.

In die Metaanalyse von Chen et al. gingen fünf Studien ein [811], [816], [817], [818], [815], [819]. Hier fand sich in placebokontrollierten Studien weder ein Effekt von Pyridoxin auf die Entwicklung eines HFS beliebigen Grads (Pyridoxin versus Placebo - RR: 0,96; 95 % KI: 0,86 - 1,06), noch auf die Inzidenz eines HFS $\geq$ Grad 2, RR: 0,95, 95 % KI: 0,73 - 1,24). Die Studie von Chalermchai et al. wurde getrennt betrachtet, da sie nicht placebokontrolliert war, sondern Pyridoxin 400 mg/d mit Pyridoxin 200 mg/d verglichen wurde [816]. In diesem kleinen RCT, in die 56 Patient*innen eingeschlossen wurden, hatte sich ein signifikanter Unterschied in der Inzidenz des HFS $\geq$ Grad 2 gefunden, mit einer niedrigeren Inzidenz bei der Pyridoxindosis von 400 mg/d (RR: 0,55; 95 % KI: 0,33 - 0,92).

In einer weiteren Metaanalyse aus 2013 [813] zur Prävention HFS durch Pyridoxin, das sich auf Capecitabin behandelte Patient*innen beschränkte, wurden nur Studien mit

einem Kontrollarm mit Placebo oder ausschließlicher Beobachtung berücksichtigt, aber es wurden neben drei RCTs [818], [819], [820] auch retrospektive Studien [821], [822] berücksichtigt. Auch hier zeigte die gepoolte Analyse, dass Pyridoxin weder das Auftreten des Capecitabin-assoziierte HFS beliebigen Grades (OR: 0,91; 95 % KI: 0,67 - 1,24) noch des HFS $\geq$ Grad 2 (OR: 1,17; 95 % KI: 0,82 - 1,67) reduzierte. Eine Studie von 2014 ging in keine der beiden Metaanalysen ein [823]. Es handelt sich um ein RCT zu Pyridoxin 60 mg/d bei Patient*innen ohne Placebokontrolle, die eine Chemotherapie mit Capecitabin erhielten. Sie zeigte keinen Unterschied zwischen der behandelten und unbehandelten Gruppe, wobei in beiden Gruppen jeweils 18 von 30 Patient*innen (60,0 %) ein HFS $\geq$ Grad 2 nach NCI-CTCAE) entwickelten [823].

In einer Metaanalyse von Jo et al. wurden acht Prophylaxe- und drei Therapiestudien mit Pyridoxin untersucht [812]. Für die Prophylaxe konnte keinerlei Vorteil zugunsten von Pyridoxin nachgewiesen werden. In zwei nicht-randomisierten Studien wird ein positiver Effekt bei der Therapie beschrieben, in der einzigen randomisierten Therapiestudie konnte dieser Effekt nicht bestätigt werden. Eine monozentrische, randomisierte doppelblinde, placebokontrollierte Studie von 2017 untersuchte bei 210 Patient*innen, die eine Chemotherapie mit Capecitabin erhielten, die Prophylaxe einer oralen Pyridoxin Gabe von 200 mg/d versus Placebo hinsichtlich des Auftretens eines HFS. Primärer Endpunkt war die Häufigkeit eines $\geq$ Grad 2 HFS bei Patient*innen, die prophylaktisch mit Pyridoxin behandelt wurden. Es zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich des Auftretens eines $\geq$ Grad 2 HFS in beiden Gruppen (Pyridoxin-Gruppe: 31 % vs. Placebo 37 %, $p = 0,38$) [783].

8.3.4.3.3

Topische Antiperspirantien

Im Sinne einer experimentellen Therapie wurde eine Prophylaxe des Hand-Fuß-Syndroms mit topischen Antiperspirantien untersucht.

In einem RCT von Templeton et al. 2014 wurde bei Patientinnen, die mit PLD behandelt wurden, ein Antiperspirant, nämlich eine lipidarme Öl-in-Wasser Creme, die 15 % Aluminium-Chlorohydrat enthält (Excipial Deo Forte, Spirig, Pharma Ltd., Egerkingen, Schweiz), versus dieselbe Grundlage ohne das Aluminium-Chlorohydrat untersucht [824]. Die Therapie sollte in der ersten Woche täglich, dann 3 x wöchentlich an den Handflächen und Fußsohlen erfolgen. Dabei wurde jeweils eine Körperseite dem Verumarm und eine Körperseite dem Placeboarm nach dem Zufallsprinzip zugeteilt. Der primäre Endpunkt war die Häufigkeit des Auftretens eines HFS Grad 2 oder 3 nach NCI CTCAE Version 3.0 an einer Seite. Von den in die Studie eingeschlossenen Patientinnen begannen 90 die placebokontrollierte topische Behandlung. Von ihnen gingen 52 Patientinnen nach den prädefinierten Kriterien in die Auswertung ein. 30/52 Patientinnen hatten ein HFS Grad 2 oder 3 entwickelt. Von diesen 30 Patientinnen trat bei sechs Patientinnen ein HFS Grad 2 oder 3 nur auf der Placeboseite und bei einer Patientin nur auf der Verumseite auf ($p = 0,07$). Als mögliche Nebenwirkung der Topika wurde nur ein Ereignis angesehen, ein Brennen palmo-plantar. Einschränkungen der Studie sind die unvollständige Compliance, die Topika wurden seltener als vorgesehen aufgetragen. Der Unterschied zwischen der Gruppe, die das Antiperspirants einsetzte, zur Verumgruppe war gering.

8.3.4.3.4

Celecoxib

Zur Prophylaxe mit Celecoxib liegen drei RCTs vor, die nachfolgend beschrieben werden. Aufgrund der aktuellen Datenlage unter Einbeziehung des potenziellen Nebenwirkungsspektrums und unklarer Wirkung auf das Tumoransprechen wurde keine Empfehlung für oder gegen eine Prophylaxe des Hand-Fuß-Syndroms mit

Celecoxib erarbeitet [825].

Es gibt drei RCTs, die den prophylaktischen Effekt des COX-2 Inhibitors Celecoxib auf das Auftreten eines HFS untersuchen. An einer Institution wurden zwei dieser RCTs monozentrisch als offene Studie und über einen weitgehenden überlappenden Zeitraum und mit sehr ähnlichem Design durchgeführt [826], [827]. Es wurde zu einer Capecitabin beinhaltenden Chemotherapie (Capecitabin als Monotherapie oder kombiniert mit Oxaliplatin) randomisiert bei einem Teil der Patient*innen Celecoxib 200 mg 2x täglich jeweils während der ersten zwei Wochen (entsprechend der Capecitabin-Gaben) der dreiwöchigen Therapiezyklen dazugegeben. Endpunkt war die Prävention eines HFS in der Celecoxib-Gruppe, das nach NCI-CTCAE Version 4.0 klassifiziert wurde. In beiden Studien war die Häufigkeit für das Auftreten eines HFS Grad 1 und eines HFS Grad 2 signifikant seltener in der Celecoxib-Gruppe, auch ein HFS Grad 3 trat numerisch in den Celecoxib-Gruppen seltener auf. Dieser Unterschied war jedoch in beiden Studien nicht signifikant. In der Studie von Zhang 2011 traten ein HFS Grad 1 in der Celecoxib-Gruppe in 29 % der 51 Patient*innen versus bei 52 % von 50 Patient*innen im Vergleichsarm auf ($p = 0,017$) und Grad 2 entsprechend 11,8 % in der Celecoxib-Gruppe versus 30 % in der Vergleichsgruppe ($p = 0,024$) [826]. Ein HFS Grad 3 trat bei fünf Patient*innen in der Vergleichsgruppe und bei einer mit Celecoxib-behandelten Person auf. In der Studie von Zhang et al. 2012 traten ein HFS Grad 1 in der Celecoxib-Gruppe in 37,4 % der 68 Patient*innen versus bei 74,6 % von 71 Patient*innen im Vergleichsarm auf ($p = 0,034$), und ein HFS Grad 2 14,7 % bei in der Celecoxib-Gruppe versus 29,6 % in der Vergleichsgruppe ($p = 0,035$) [827]. Zwei Fälle von HFS Grad 3 traten in der Vergleichsgruppe auf, aber nicht bei Celecoxib-behandelten Patient*innen auf. Bezüglich anderer unerwünschten Ereignisse gab es keine Unterschiede in den beiden Studien.

Beim dritten multizentrischen RCT wurde Celecoxib 400 mg 2 x täglich versus Placebo doppelblind bei zwei verschiedenen Chemotherapien (Irinotecan plus 5-Fluoruracil/ Leucovorin (FOLFIRI) oder Capecitabin plus Irinotecan (CAPIRI)) verabreicht [828]. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Die sekundären Endpunkte schlossen Sicherheitsaspekte klassifiziert nach NCI-CTC Version 2 ein. Die Studie wurde frühzeitig nach Einschluss von 85 Patient*innen geschlossen, aufgrund des Auftretens von acht nicht progressionsbedingter Todesfällen, die allerdings gleichmäßig auf Celecoxib- und Placebogruppe verteilt waren. Bezüglich des medianen PFS und des medianen Gesamtüberlebens waren die Celecoxib- und die Placebogruppe ähnlich, jedoch war die Ansprechrate jeweils in den Celecoxib-Gruppen numerisch geringer als in den Placeboarmen, und in der CAPIRI-Gruppe war die relative Capecitabin-Dosis in der Celecoxib-Gruppe niedriger als in der Placebogruppe. Ein HFS trat bei jeweils bei sieben Patient*innen in der CAPIRI-Gruppe plus Placebo ($n = 21$) und in der CAPIRI-Gruppe plus Celecoxib ($n = 23$) auf.

8.3.4.3.5

Phytotherapeutika

Zum Einsatz von Phytotherapeutika zur Prophylaxe des HFS liegen zwei RCTs vor, die im nachfolgenden kurz beschrieben werden. In einer randomisiert kontrollierten Studie wurde der prophylaktische Einsatz von Eppikajutsuto (TJ-28) (7.500 mg/d) im Vergleich zu Pyridoxin oral (60 mg/d) bei 22 Patient*innen, die eine Therapie mit Capecitabin erhielten, untersucht. Bei Eppikajutsuto handelt es sich um ein traditionell japanisches Phytotherapeutikum, bestehend aus sechs pflanzlichen Bestandteilen, welches in Japan v.a. zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis und von Ekzemen eingesetzt wird. Auch der Einsatz beim HFS wurde berichtet. Der primäre Endpunkt war die Häufigkeit eines HFS $\geq$ Grad 2 in den beiden Gruppen. In

dieser sehr kleinen Kohorte von 22 Patient*innen (n = 10 in Pyridoxin-Gruppe, n = 12 in TJ-28-Gruppe) kam es bei 50 % der Patient*innen in der TJ-28-Gruppe und bei 40 % der Patient*innen in der Pyridoxin-Gruppe zum Auftreten eines $\geq$ Grad 2 HFS. Ein Vorteil einer Prophylaxe mit TJ-28 konnte nicht gezeigt werden [814]. In einer zweiten monozentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurde eine Prophylaxe mit topischem Silymarin Gel 2 x tägl. (bestehend aus Mariendistelextrakt, hergestellt von Goldaru Pharmaceutical Company, Isfahan, Iran) im Vergleich zu Placebo 2 x tägl. bei Patient*innen unter capecitabinhaltiger Chemotherapie hinsichtlich des Auftretens eines HFS untersucht. Der primäre Studienendpunkt ist nicht klar formuliert. Bei insgesamt 40 randomisierten Patient*innen war das WHO HFS-Gradeinteilungs-Ergebnis am Ende der neunten Therapiwoche signifikant niedriger in der Silymarin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe ($p < 0,03$) [829].

8.3.5 Therapie des Hand-Fuß-Syndroms

8.24	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Level of Evidence 5	Bei Auftreten eines Hand-Fuß-Syndroms CTCAE Grad 1 - 2 sollen die prophylaktischen Maßnahmen (siehe Empfehlung 8.18 , Empfehlung 8.19 , Empfehlung 8.20): Basismaßnahmen und Substanzspezifische Maßnahmen) weitergeführt werden.	
	Starker Konsens	

8.25	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Level of Evidence 5 2	Bei Auftreten eines Hand-Fuß-Syndroms ab CTCAE Grad 3 sollen die prophylaktischen Maßnahmen (siehe Empfehlung 8.18 und Empfehlung 8.19) weitergeführt werden. Zusätzlich soll substanzabhängig eine Vergrößerung der Therapieintervalle oder eine Dosisreduktion der auslösenden Substanz gegen den Nutzen der Therapie abgewogen werden. Zusätzlich dazu sollte eine antientzündliche Therapie mit topischen Glukokortikoiden der Klasse 2 - 3 erfolgen (siehe Tabelle 52). Zusätzlich kann ein Hydrokolloidverband plantar angewandt werden.	
	[830] 5: Für prophylaktischen Maßnahmen und topische Glucocorticoide 2: Für Hydrokolloidverband	
	Starker Konsens	

Als Klasse 2 und 3 Glukokortikoide sind in [Tabelle 52](#) beispielhaft einige Substanzen aufgeführt.

Tabelle 52: Beispiele für topische Glukokortikoide der Klasse 2 und 3

Steroidklasse	Produktbeispiele
topische Glukokortikoide Klasse 2 (mittelstark)	Prednicarbat (z.B. Dermatop®) Methylprednisolonaceponat (z.B. Advantan®) Hydrokortison 17-butyrat (z.B. Laticort®)
topische Glukokortikoide Klasse 3 (stark)	Mometasonfumarat (generisch) Betamethason (z.B. Linola Cort Beta®, Celestan®)

Dosisreduktion

Bei Auftreten eines HFS vom Grad > 2 ist zu erwägen, die nächste Therapiegabe zu verzögern, bis das HFS gebessert ist, und bei Rezidiven die Dosis des Chemotherapeutikums oder des Kinaseinhibitors zu verringern. Hierzu gibt es aber keine kontrollierten Studien. Für Capecitabin wird durch den Hersteller ein Behandlungsabbruch bei Grad 4 HFS empfohlen bzw. bei weniger stark ausgeprägtem HFS die Unterbrechung der Therapie bis das HFS auf Grad 1 - 0 zurückgegangen ist. Danach wird eine Therapiefortführung mit reduzierter Dosierung empfohlen.

Ceramidhaltiger Hydrokolloidverband

In einem RCT von Shinohara et al. (2014) wurden Patient*innen mit Nierenzellkarzinom, die unter Sorafenib 400 mg 2 x täglich ein HFS Grad 1 entwickelten, eingeschlossen. Patient*innen des einen Studienarmes erhielten Hydrokolloidverbände, die Ceramid enthielten und alle 2 - 3 Tage gewechselt wurden, die anderen Patient*innen cremten 3x täglich mit einer harnstoffhaltigen Creme. Es wurden nur die Fußsohlen behandelt, nicht die Hände. Der primäre Endpunkt war die Verschlechterung des HFS an den Füßen auf Grad 2 oder 3. Die Inzidenz eines HFS Grad ≥ 2 war niedriger im Hydrokolloidverbandsarm mit 5/17 Patient*innen (29,4 %) versus 11/16 Patient*innen (68,8 %) im mit harnstoffhaltiger Creme behandelten Vergleichsarm ($p = 0,03$). Einschränkungen bei dieser Studie sind das offene Design sowie die Kürze der Studiendauer von einem Monat, sodass keine Aussage zu einem längerfristigen Nutzen des Hydrokolloidverbands getroffen werden kann [\[830\]](#).

8.3.5.1 Experimentelle Ansätze

8.26	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Eine topische Therapie des Hand-Fuß-Syndroms mit Sildenafil oder Pyridoxin sollte nicht erfolgen.	
Level of Evidence 3	[831] , [832] , [833]	
	Starker Konsens	

8.27	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence 3	Aufgrund mangelnder Evidenz aus großen randomisierten kontrollierten Studien ist es nicht möglich für oder gegen eine Therapie mit Heparin topisch eine Empfehlung auszusprechen.	
	[831] , [832] , [833]	
	Starker Konsens	

Topisches Sildenafil

In einem kleinen RCT wurden Patient*innen, die ein HFS unter einer Therapie mit Capecitabin oder Sunitinib entwickelten, eingeschlossen [\[832\]](#). Es wurde eine sildenafilhaltige Creme (Sildenafil 1 % in Kühsalbe) 2 x täglich versus der Creme ohne Sildenafil getestet. Neun der zehn eingeschlossenen Patient*innen waren auswertbar. Bezüglich des primären Endpunkts, einer Reduktion des Grads des HFS nach den NCI-CTCATE Version 4.0 Kriterien zu irgendeinem Zeitpunkt während des Behandlungszeitraums von acht Wochen, zeigte sich kein Unterschied.

Topische Applikation von Pyridoxin

Diese wurde in therapeutischer Absicht in einer randomisierten doppelblinden Pilotphase mit 54 Patientinnen mit Brustkrebs, die Capecitabin oder pegyliertes liposomales Doxorubicin erhielten, von denen 30 mit Pyridoxin lokal und 24 mit Placebo behandelt wurden, untersucht. Es fand sich kein signifikanter Unterschied im Schweregrad [\[831\]](#).

Topische Applikation von Heparin

In einer Phase IIA Studie mit 21 Patient*innen unter der Therapie mit Capecitabin wurde bei einem Hand-Fuß-Syndrom ab Grad 2 topisch Heparin (Menaven® Gel) 4 x täglich für 21 Tage verwendet. 19 dieser Patient*innen erreichten nach ca. drei Wochen eine Besserung um mindestens einen Grad. Gleichzeitig erfolgte eine Proteomanalyse mit veränderter Expression von Proteinen, die mit Wundheilung,

Zellproliferation und Immunantwort in Verbindung gebracht werden. Eine Validierung muss noch erfolgen [833].

8.4 Nagelveränderungen

Nagelveränderungen können als Nebenwirkungen bestimmter Zytostatika oder zielgerichteter Therapien auftreten. Am häufigsten sind sie beim Einsatz von Taxanen und EGF-Rezeptor-Inhibitoren zu sehen [834]. Sie sind meist schmerzlos. Ausgeprägte Paronychien und Nagelveränderungen mit sekundärer Superinfektion können mit erheblichen Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten und auch mit starken Schmerzen verbunden sein und dadurch von den Patient*innen als sehr belastend empfunden werden, verbunden mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität.

8.4.1 Klinisches Erscheinungsbild

Nagelveränderungen können sich auf verschiedene Weise klinisch manifestieren. Im Zusammenhang mit einer konventionellen Chemotherapie präsentieren sie sich häufig in Form von Farbveränderungen (Melanonychia, Leukonychia), durch Ablösung der Nägel vom Nagelbett (Onycholyse), durch Beau-Reil-Querfurchen oder durch Brüchigkeit der Nägel (Onychorrhexis). Zielgerichtete Substanzen, insbesondere Anti-EGFR- und MEK-Inhibitoren-Therapien gehen im Unterschied dazu häufiger mit Beeinträchtigungen des Perionychiums einher, etwa Nagelgeschwüren oder pyogenen Granulomen. Das typische klinische Erscheinungsbild der Nagelveränderungen durch ausgewählte systemisch verabreichte Zytostatika und ausgewählte zielgerichtete Substanzen ist in [Tabelle 53](#) (nach Robert et al. 2015 und Lacouture 2021 [834], [825]) und [Tabelle 54](#) (nach Robert et al. 2015 [834]) aufgeführt.

Tabelle 53: Nagelveränderung durch systemische Chemotherapien

Auslösender Wirkstoff	Klinische Besonderheiten	Kommentar
Melanonychia (Hyperpigmentierung des Nagels)		<i>Auftreten 1 - 2 Monate nach Beginn der Chemotherapie, meist wenige Monate nach Absetzen der Therapie reversibel</i>
Cyclophosphamid	diffuse schwarze Pigmentierung, longitudinale Melanonychia, dunkelgraue Pigmentierung des proximalen Teils der Nagelplatte	
Doxorubicin	alternierende Bänder dunkelbrauner und weißen Linien, dunkelbraune Pigmentierung in Querbändern	
Hydroxycarbamid	distale, diffuse dunkelbraune Pigmentierung	
Busulfan	orangefarbene Verfärbung durch hämorrhagische Überzüge aus dem Nagelbett	
Taxane	orangefarbene Verfärbung durch hämorrhagische Überzüge aus dem Nagelbett	
Capecitabin		
Cisplatin		
Bleomycin		

Auslösender Wirkstoff	Klinische Besonderheiten	Kommentar
Leukonychia (weiße Färbung der Nagelplatte)		<i>echte Leukonychia (weiße undurchsichtige Bänder, die mit dem Nagel mitwachsen) oder</i> <i>scheinbare Leukonychia (weiße transparente Färbungen, die nicht mit dem Nagel mitwachsen)</i>
Doxorubicin	meist echte Leukonychia	
Cyclophosphamid	meist echte Leukonychia	
Vincristin	meist echte Leukonychia	
Onycholysis (Separation der Nagelplatte vom Nagelbett)		
Taxane (Docetaxel>Paclitaxel)	häorrhagische Onycholysis,	manchmal assoziiert mit inflammatorischem Erythem der dorsalen Handbereiche oder imperimalleolaren oder Achilles-Bereich
Capecitabin		
Etoposid		
Mitoxantron		
Doxorubicin		

Auslösender Wirkstoff	Klinische Besonderheiten	Kommentar
periunguale Läsionen		insgesamt seltener als bei zielgerichteten Therapien (Ausnahme: Taxane)
Taxane	Entzündungen der proximalen Nagelfalte	
Capecitabin	Paronychia, pyogene Granulome	sporadisch auftretend
Methotrexat	Paronychia, pyogene Granulome	sporadisch auftretend
Doxorubicin	Paronychia, pyogene Granulome	sporadisch auftretend
Bleomycin	distale vaskuläre Veränderungen im periungualen Bereich, (Raynaud Syndrom oder sklerodermatöse Veränderungen, gegebenenfalls auch Fingergangrän und -nekrose)	schnelle und dauerhaftes Absetzen der Behandlung notwendig
Literatur: [825] , [834]		

Anmerkung: Zudem kommt es bei verschiedenen Substanzen zu vermindertem Nagelwachstum und verminderter Nageldicke sowie Beau-Reil- Querfurchen.

Tabelle 54: Nagelveränderung durch zielgerichtete Therapien

auslösender Wirkstoff	klinische Besonderheiten	Kommentar
toxische Effekte auf Nagelplatte und Nagelbett		Veränderungen der Nagelpigmentierung möglich, aber insgesamt seltener als bei zytotoxischen Chemotherapien
Imatinib	Longitudinale, transversale oder diffuse Melanonychia von Finger- und Zehennägeln	
Anti-EGFR, MEK-Inhibitoren	Brüchige und brechende Nägel, mitunter assoziiert mit Onychoschizia, Onychorrhexis oder Onycholysis	
mTOR-Inhibitoren	Verdünnung der Nagelplatte, Onychodystrophie, brüchige Nägel, distale Onycholysis, Xanthochromie	
VEGFR-Inhibitoren	Subunguale Splitterblutungen (rote, braune oder schwarze longitudinale Linien im Nagel)	Inzidenz 25 bis 70 % (Sorafenib > Sunitinib oder Pazopanib); Auftreten während der ersten Wochen nach Behandlungsbeginn, später spontane Rückbildung und Nachwachsen gesunder Nägel unabhängig von Weiterführen der Behandlung
toxische Effekte auf das periunguale Gewebe		
EGFR-Inhibitoren bzw. Inhibitoren der ErbB-Familie (monoklonale Antikörper und Tyrosinkinase-Inhibitoren inklusive	Paronychia; pyogene Granulome	Graduelles Auftreten spätestens 6 bis 8 Wochen nach Behandlungsbeginn, zunächst als akute Paronychia oder abakterielles pyogenes Granulom sekundäre Infektionen mit Bakterien (z.B. Staphylococcus aureus; häufig) oder Hefen (Candida albicans; selten) können auftreten.

auslösender Wirkstoff	klinische Besonderheiten	Kommentar
Lapatinib, Pertuzumab und Afatinib)		
MEK-Inhibitoren (inklusive Selumetinib, Cobimetinib und Tremetinib)	Paronychia; pygene, granulomatöse Läsionen	Inzidenz vermutlich geringer als bei EGFR-(ErbB-Familien) Inhibitoren; sekundäre Infektionen mit Bakterien (z.B. Staphylococcus aureus; häufig) oder Hefen (Candida albicans; selten) können auftreten.
mTOR-Inhibitoren	Paronychia; pygene, granulomatöse Läsionen	Sekundäre Infektionen mit Bakterien (z.B. Staphylococcus aureus; häufig) oder Hefen (Candida albicans; selten) können auftreten.
Literatur: Robert et al. 2015 [834]		

8.4.2 Diagnostik

8.28	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Unter einer Therapie mit Nageltoxizität-auslösenden Substanzen (Tabelle 53 und Tabelle 54) soll eine regelmäßige Inspektion der Finger- und Fußnägel erfolgen.	
	Starker Konsens	

Eine definierte Diagnostik zur frühzeitigen Erhebung einer beginnenden Nageltoxizität ist in der Literatur nicht beschrieben. Müssen aufgrund der Behandlung ernstere Nagelveränderungen befürchtet werden ([Tabelle 53](#) (nach Robert et al. 2015 und Lacouture 2021 [\[834\]](#), [\[825\]](#)) und [Tabelle 54](#) (nach Robert et al. 2015 [\[834\]](#))), beispielsweise beim Einsatz von Taxanen (insbesondere Docetaxel) oder EGFR-Inhibitoren, sind die Finger- und Fußnägel der Patient*innen regelmäßig klinisch zu untersuchen.

8.4.3 Inzidenz und Risikofaktoren

Das Risiko, Nageltoxizitäten zu entwickeln, geht in erster Linie von der verwendeten Tumorthherapie aus ([Tabelle 53](#) (nach Robert et al. 2015 und Lacouture 2021 [\[834\]](#), [\[825\]](#)) und [Tabelle 54](#) (nach Robert et al. 2015 [\[834\]](#))), individuelle Risikofaktoren sind nicht bekannt. In der Fachliteratur sind keine gesicherten Inzidenzraten aus größeren Untersuchungen für spezifische Zytostatika oder zielgerichtete Medikamente aufgeführt.

8.4.3.1 Therapie-assoziierte Risikofaktoren

Zur Docetaxel induzierten Nageltoxizität liegen diverse Einzelfallberichte vor [\[835\]](#), [\[836\]](#), [\[837\]](#), [\[838\]](#). In einer prospektiven Untersuchung von Hong et al. (2007), in der 84 Patient*innen mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in der Erstlinie mit einer Docetaxel/Cisplatin-Kombinationstherapie (dreiwöchentlich oder wöchentlich) behandelt wurden, wurde die Nageltoxizität mit Hilfe der Kriterien der National Cancer Institutes (NCI), Version 3 ermittelt [\[839\]](#). 22 Patient*innen (26 %) entwickelten Nagelveränderungen, darunter neun (11 %) vom Grad 3. Die Patient*innen mit Grad-3-Nagelveränderungen konnten die geplante Chemotherapie trotz topischer und/oder oraler antiseptischer, analgetischer oder antibiotischer Therapie nicht fortführen. Die meisten Nagelveränderungen wurden bei den Patient*innen dokumentiert, die das wöchentliche Docetaxel-Schema erhalten hatten ($p = 0,02$). Die Anzahl der Chemotherapiezyklen und die kumulative Docetaxel-Dosis waren dabei eng mit der Entwicklung von Nagelveränderungen assoziiert. Das kumulative Risiko, Nagelveränderungen zu entwickeln, stieg von 10 % nach 2,8 Monaten auf 40 % nach sechs Monaten. Einer multivariaten Analyse zufolge erwiesen sich die wöchentliche Docetaxel-Verabreichung (OR: 0,084; $p = 0,01$) und die Anzahl der Chemotherapiezyklen (OR: 0,232; $p = 0,02$) als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung von Nagelveränderungen. In einer Studie von Yorulmaz wurden Auftreten und Schweregrad von Nagelveränderungen bei 41 Patient*innen untersucht, die Taxane oder Doxorubicin erhalten hatten. 34,1 % der Patient*innen entwickelten im Verlauf Nagelpigmentierungen [\[840\]](#). In diesem Kollektiv konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Nagelpigmentierung und dem verabreichten Chemotherapieregime gefunden werden,

Periungiale Läsionen nach einer EGFR-basierten Therapie traten einer Metaanalyse zufolge bei 17,2 % der Patient*innen auf, mit einem relativen Risiko von 76,94 ($p < 0,001$) [841]. Die Häufigkeit schwergradiger Läsionen trat schätzungsweise bei 1 bis 4 % der Patient*innen auf. Diese substanzabhängigen Nebenwirkungen, die tumorunabhängig auftreten, betreffen auch moderne ErbB-Inhibitoren wie Lapatinib, Pertuzumab und Afatinib [841], [682].

Es gibt zudem Beobachtungen, dass vermehrt schwere Nagelinfektionen mit *Staphylococcus aureus* auftreten können, wenn eine Trastuzumab-basierte Chemotherapie durch Pertuzumab ergänzt wird, ohne dass eine genaue Inzidenz angegeben werden kann [842].

8.4.4 Prophylaxe der Nagelveränderungen

Viele Nagelveränderungen, die durch systemische Krebstherapien verursacht werden, beeinträchtigen die Nagelmatrix nur vorübergehend und sind oft asymptomatisch und reversibel. Dies ist beispielsweise der Fall für Beau-Reil-Querfurchen, Onychomadesis, Melanonychia und echte oder scheinbare Leukonychia. Diese Nagelveränderungen erfordern keine präventiven Maßnahmen [825], [834], aber eine Information vor Behandlungsbeginn.

Seltener kommt es z.B. beim Einsatz von Taxanen zu ernsteren Nagelveränderungen (siehe [Tabelle 53](#) nach Robert et al. 2015 und Lacouture 2021 [834], [825] und [Tabelle 54](#) nach Robert et al. 2015 [834]). Zur Prophylaxe von Nagelveränderungen liegen allerdings zurzeit keine ausreichenden Daten aus größeren RCTs vor. Die folgenden Empfehlungen wurden im Expert*innengremium überwiegend im Konsens auf der Basis von Einzelfallberichten und Erfahrungswissen formuliert.

8.4.4.1 Allgemeine Maßnahmen

8.29	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Level of Evidence 5	Zur Prophylaxe von Nagelkomplikationen kommen folgende Strategien zum Einsatz: • Vermeiden von mechanischer Belastung wie Reibungen und Druck auf Nagel und Nagelplatte (z.B. übermäßige Maniküre, künstliche Nägel, Nägelkauen, Entfernen der Nagelhaut, drückendes Schuhwerk) • Vermeidung von chemischen Noxen (z.B. acetonalhaltige Nagellackentferner, Reinigungsmittel) • Vermeidung von längerem Kontakt mit Wasser, z.B. durch Tragen von Handschuhen bei Reinigungstätigkeiten • Nagelpflege (gerade geschnittene, nicht zu kurze Nägel; tägliches Eincremen des periungualen Gewebes mit harnstoffhaltigen Externa)	
	Starker Konsens	

Wichtig ist eine Aufklärung über prophylaktischen Maßnahmen und die Patient*innen für erste Anzeichen einer Nageltoxizität zu sensibilisieren.

8.4.4.2 Nicht-medikamentöse Prophylaxe von Nagelveränderungen

Kühlung bei Taxantherapie-Docetaxel

8.30	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Während der Infusion mit Docetaxel kann eine Prophylaxe der Nagelveränderungen durch Kühlung erfolgen. Für andere Substanzen liegt hierfür keine Evidenz vor.	
Level of Evidence 2	[843] , [806] , [808] , [809] , [807] , [825]	
	Starker Konsens	

In Ergänzung der Empfehlung zur Prophylaxe des Hand-Fuß-Syndroms unter Taxantherapie durch Kühlung beschreiben mehrere Studien auch die Auswirkung von Kühlung auf Taxan-induzierte Onycholysen. ([Kapitel 8.3](#)).

Eine Studie mit 45 Patient*innen ergab, dass die Benutzung von Frozen Gloves (Temperatur -30°C) während der Verabreichung von Docetaxel alle drei Wochen die Studienteilnehmer vor Taxan-induzierten toxischen Effekten auf die Nägel schützte. An Händen, die durch Frozen Gloves geschützt waren, zeigten sich in 11 % der Fälle Nageltoxizitäten im Vergleich zu 51 % der ungeschützten Hände ($p = 0,0001$) [\[809\]](#). Onycholysen von Grad 1 oder 2 wurden bei 11 % der geschützten und 51 % der ungeschützten Nägel dokumentiert, Grad 2 Onycholysen bei 0 % der geschützten und 22 % der ungeschützten Nägel. Eine andere Untersuchung der gleichen Autor*innen zeigte, dass auch Fußnägel durch die Verwendung von gefrorenen Socken („Frozen Socks“) geschützt werden können. Toxische Nageleffekte waren bei den geschützten Füßen signifikant geringer als bei den ungeschützten (0 % vs. 21 %; $p = 0,002$) [\[808\]](#). Die Kälteanwendung an den Händen scheint auch dann effektiv zu sein, wenn die Frozen Gloves nicht auf -25 bis -30°C, sondern nur auf -10 bis -20°C heruntergekühlt werden [\[843\]](#).

Eine weitere randomisierte Studie mit 53 Patient*innen unter Docetaxel-Therapie, von denen nur 21 auswertbare Daten lieferten, ergab allerdings keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf Haut- und Nageltoxizitäten zwischen Händen, die durch Frozen Gloves geschützt waren, und ungeschützten Händen [\[807\]](#).

In der Praxis bewährt sich eine Kühlung unter Verwendung von Kühlpads, auf die Hände und/ oder Füße gelegt werden, als einfach umsetzbar und für die Patient*innen gut verträglich.

Dunkler Nagellack wird mitunter zur Prävention der UV induzierten Onycholyse unter Taxan-Therapie genannt. Ein Zusammenhang zwischen UV-Licht-Exposition und dem

Auftreten einer Taxan-induzierten Onycholyse ist jedoch nicht sicher nachgewiesen [\[834\]](#).

8.4.4.3 Medikamentöse Prophylaxe von Nagelveränderungen

Spezifische standardisierte medikamentöse Maßnahmen zur Prophylaxe von Nagelveränderungen stehen bisher nicht zur Verfügung. Zusammenfassend ist die Prophylaxe der Nagelveränderungen an den Basismaßnahmen für das akneiforme Exanthem zu orientieren.

Biotin oral

Die Gabe von oralem Biotin zur Prävention oder Therapie brüchiger Nägel kann aufgrund fehlender Daten in kontrollierten Studien jedoch nicht beurteilt werden [\[844\]](#), [\[845\]](#).

Tetrazyklin oral

In einer kleinen Studie an 40 Patient*innen, die Afatinib aufgrund des Lungenkarzinoms erhalten hatten, wurde die prophylaktische Gabe von 250mg Tetrazyklin 2x tgl. untersucht. In Bezug auf die Entwicklung eines Rashes zeigte sich diese Prophylaxe günstig, in Bezug auf die Entwicklung von Paronychien konnte zwischen Verum- und Placebogruppe kein Unterschied aufgezeigt werden [\[685\]](#).

8.4.5 Therapie der Nagelveränderungen

8.4.5.1 Nicht-medikamentöse Interventionen

8.31	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Level of Evidence 5	Auch nach dem Auftreten von Nagelveränderungen wird die Fortführung der Basismaßnahmen empfohlen: • Vermeiden von mechanischer Belastung wie Reibungen und Druck auf Nagel und Nagelplatte (z.B. übermäßige Maniküre, künstliche Nägel, Nägelkauen, Entfernen der Nagelhaut, drückendes Schuhwerk) • Vermeidung von chemischen Noxen, acetonhaltige Nagellackentferner, Reinigungsmittel • Vermeidung von längerem Kontakt mit Wasser, z.B. durch Tragen von Handschuhen bei Reinigungstätigkeiten • Nagelpflege (gerade geschnittene, nicht zu kurze Nägel; tägliches Eincremen des periungualen Gewebes mit harnstoffhaltigen Externa)	
	Starker Konsens	

Standardisierte nicht-medikamentöse Interventionen zur Therapie von Nagelveränderungen sind in der Fachliteratur nicht beschrieben. Ganz allgemein wird empfohlen, bereits beanspruchte Nägel vor wiederholten Traumata, Reibungen und Druck zu schützen, die Nägel regelmäßig zu schneiden, aber übermäßige Maniküre

zu vermeiden. Handschuhe bei Reinigungstätigkeiten (Haushalt, Geschirrspülen) minimieren peringuale Traumata [\[707\]](#).

8.4.5.2 Medikamentöse Interventionen - Lokalthherapie

8.32	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Auftreten von Paronychien unter EGFR-Therapie sollten von der periläsionalen Haut mikrobiologische Kulturen angelegt werden, um Erreger zu identifizieren und gezielt behandeln zu können.	
	Starker Konsens	

8.33	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei fehlendem Ansprechen auf lokale Therapiemaßnahmen sollte bei Paronychien eine systemische antimikrobielle Therapie entsprechend dem Erregerspektrum (Abstrich) erfolgen.	
	Starker Konsens	

Nagelbettentzündungen (Paronychien) bergen das Risiko von Superinfektionen mit Bakterien und Pilzen und können in seltenen Fällen zu schweren Komplikationen wie Erysipelen oder tiefen Infektionen führen [\[834\]](#). In einer Studie wurde die Effektivität von 1- bzw. 2%iger Povidonjodlösung im Vergleich zu Placebo bei Patient*innen untersucht, die durch ihre antitumoröse Therapie eine Paronychie entwickelt hatten. Die zweimal tägliche Applikation der 2%igen Povidonjodlösung führte im Vergleich zu Placebo zu einer Verbesserung der Paronychie in Bezug auf Schmerzen und Schweregrad [\[846\]](#). Weitere standardisierte topische oder orale Interventionen zur Therapie von Nagelveränderungen sind in der Fachliteratur nicht beschrieben. Daher erfolgen die Empfehlungen einem Expert*innenkonsens auf der Basis von Einzelfallberichten und Erfahrungswissen.

Als häufige Toxizität unter EGFR-Therapie sind für Paronychien separate Empfehlungen aufgeführt, Therapieoptionen weiterer Nageltoxizitäten sind in [Tabelle 55](#) zusammengefasst, die therapeutischen Maßnahmen orientieren sich an Robert 2015 [\[834\]](#), Lacouture 2011 [\[707\]](#) und Potthoff 2010 [\[679\]](#).

Tabelle 55: Therapieoptionen weiterer Nageltoxizitäten

Nageltoxizität	Therapieoption
Taxan-induziertes Hämatom mit Anheben der Nagelplatte	stadiengerechtes Eingreifen: wiederholtes Nagelschneiden, Drainage des Nagelbettes mit Punktion des Hämatoms, bei Ablösung der Nagelplatte Entfernung dieser
Abszeßbildung unter der Nagelplatte	Öffnung des Abszesses unter Lokalanästhesie, ggf. orale Antibiotikatherapie
pyogene granulomatöse Läsionen	topische Behandlung mit Glukokortikoiden, wöchentliche Anwendung einer 10%igen wässrigen Silbernitratlösung; ggf. physikalische Entfernung via Elektrodesikkation
Fissuren der Fingerspitzen	Touchieren mit Silbernitratlösung, Abdecken mit flüssigem Filmverband, feuchtes Okklusionsmilieu z.B. durch Hydrokolloidpflaster, topische Glukokortikoide, ggf. orale Antibiotikatherapie
Literatur: Lacouture 2021 [825]	

8.4.5.3 Medikamentöse Interventionen- orale Therapie

8.4.5.3.1 Biotin

Die Einnahme von oralem Biotin bei brüchigen Nägeln wird häufig in der Praxis angewendet, kann aufgrund fehlender Daten in kontrollierten Studien jedoch nicht beurteilt werden [\[845\]](#).

8.4.5.3.2 Weitere Therapieoptionen

Zur Wirksamkeit von Tetrazyklinen gibt es über Fallberichte hinaus keine Evidenz.

8.5 Xerosis cutis/Pruritus

Pruritus ist eine häufige und für die Patient*innen sehr belastende Nebenwirkung einer medikamentösen Tumorthherapie.

In der Leitlinie erfolgt eine Konzentration auf den durch EGFR-Inhibitor-Therapien, Tyrosin-/Multikinase-Inhibitoren und Immuntherapie induzierten Pruritus.

Häufigster Auslöser des Pruritus ist eine Xerosis cutis, diese tritt typischerweise erst nach einigen Wochen Therapie auf. Pruritus kann jedoch auch mit einem Erythem oder einem akneiformen Exanthem vergesellschaftet sein und bereits in der frühen Phase der EGFR-induzierten Hautreaktionen Therapie auftreten. Intensität und Dauer der Symptomatik sind abhängig von der Art der Tumorthherapie, der Kombination mit anderen Medikamenten und patient*innenindividuellen Risikofaktoren. Die

Pathophysiologie des Pruritus ist weitgehend unklar. Die Inhibition der EGFR der Keratinozyten in der Basalmembran der Haut scheint eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer Xerosis cutis und eines Pruritus zu spielen. Es gibt Hinweise, dass Mastzellmediatoren wie Histamin möglicherweise auch zur Entstehung eines Pruritus beitragen [847].

Pruritus führt zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität. Schlafstörungen, eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit sowie Störungen der Sexualität treten häufig bei Patient*innen mit Pruritus auf. Das akneiforme Exanthem und der Pruritus geht mit der größten Einschränkung der Lebensqualität der Patient*innen einher und wurde von den Patient*innen deutlich belastender empfunden als eine Alopezie, Nagelveränderungen, ein Hand-Fuß-Syndrom, Mundschleimhautveränderungen und Fissuren [848], [849]. Durch eine optimale Prophylaxe kann der Pruritus meist verhindert werden. Die Therapie des manifesten Pruritus stellt oft eine Herausforderung dar. Hier sind eine frühzeitige Diagnose und Therapie oft entscheidend für die Compliance der Patient*innen und die Fortführung einer wirksamen Tumorthherapie [850], [851].

8.5.1 **Klinisches Erscheinungsbild**

Man unterscheidet bei zielgerichteten medikamentösen Tumorthapien Hautreaktionen der frühen Phase und Hautreaktionen der späten Phase. Dies gilt für EGFRi, TKI und Immuntherapeutika. Der Pruritus ist typischerweise eine Nebenwirkung der späten Phase, der in der Regel nach 4-5 Therapiewochen als Folge einer zunehmenden Austrocknung der Haut auf dem Boden einer Xerosis cutis auftritt. Allerdings berichten auch einige Patient*innen mit einem Erythem oder einem akneiformem Exanthem in der frühen Phase der Therapie, ab ca. der 2./3. Therapiewoche, von einem beginnenden Pruritus.

8.5.2 **Klinische Diagnostik**

Die Diagnose wird klinisch gestellt. Wichtig ist die Inspektion des gesamten Integuments. Eine Xerosis cutis ist häufig von Desquamationen begleitet. In Einzelfällen berichten die Patient*innen über Irritationen oder Schmerzen [851]. Bei ungewöhnlichem klinischen Befund ist eine Dermatologin/ ein Dermatologe hinzuzuziehen. Mögliche Differenzialdiagnosen wie Pilzinfektionen der Haut, tumor- oder therapiebedingte Hepatotoxizität oder andere internistische, immunologische/allergologische oder infektiologische Erkrankungen sind zu beachten.

Tabelle 56: Definition der Xerosis cutis und des Pruritus (CTCAE v5.0)

Xerosis cutis	Pruritus
trockene, feinporige, dünne, schuppende Haut, zum Teil papierähnliche Struktur	Juckreiz

Tabelle 57: Schweregradeinteilung der Xerosis cutis (CTCAE v5.0)

Grad 1	Grad 2	Grad 3
mild	moderat	schwer
< 10 % KOF kein Erythem kein Pruritus	10 - 30 % KOF Erythem und/oder Pruritus eingeschränkte instrumentelle ADL, Selbstversorgung möglich	> 30 % KOF Pruritus eingeschränkte ADL, keine Selbstversorgung möglich
ADL: Aktivitäten des täglichen Lebens (activities of daily living)		

Tabelle 58: Schweregradeinteilung des Pruritus NCI-CTCAE Version 5.0

Grad	
1	mild oder lokalisiert topische Therapie indiziert
2	intensiv oder ausgedehnt; intermittierend; Hautveränderungen durch Kratzen z.B. Schwellung, Rötung, Exkorationen, Lichenifikationen, Krustenbildung, eingeschränkte instrumentelle ADL orale Therapie indiziert
3	intensiv oder generalisiert, konstant vorhanden, Einschränkung der Alltagsaktivitäten (ADL) oder des Schlafs, orale Glukokortikoidtherapie oder immunsuppressive Therapie

Tabelle 59: Schweregradeinteilung der Xerosis cutis (CTCAE v5.0)

Grad 1	Grad 2	Grad 3
mild oder lokalisiert	intensiv oder ausgedehnt, intermittierend	intensiv oder generalisiert, konstant vorhanden
topische Therapie indiziert	Hautveränderungen durch Kratzen z.B. Schwellung, Rötung, Exkorationen, Lichenifikationen, Krustenbildung, eingeschränkte instrumentelle ADL	Einschränkung der Alltagsaktivitäten (ADL) oder des Schlafs

Grad 1	Grad 2	Grad 3
	orale Therapie indiziert	orale Glukokortikoidtherapie oder immunsuppressive Therapie
ADL: Aktivitäten des täglichen Lebens (activities of daily living)		

In den bisher publizierten Studien zum Pruritus bei medikamentösen Tumorthérapien wurden die Schweregradeinteilungen gemäß Version 2.0 oder Version 3.0 verwendet. Seit November 2017 liegt die CTCAE Version 5.0 vor.

8.5.3 Inzidenz

Für zielgerichtete Tumorthérapien liegt zur Inzidenz einer Xerosis cutis eine Metaanalyse von Valentine et al. (2015) [852] vor und zur Inzidenz des Pruritus eine Metaanalyse von Ensslin et al. (2013) [847]. Die Xerose-Inzidenz wird in klinischen Studien für EGFR-Thérapien sehr heterogen mit 7 - 90 % angegeben [852]. Die Pruritus-Inzidenz wird für EGFR-Inhibitor-Thérapien mit 15 - 60 % angegeben. Diese sehr heterogenen Angaben sind unter anderem darauf zurückzuführen, dass in den onkologischen Studien weder der Pruritus noch die Xerosis cutis systematisch untersucht wurden. Dermatolog*innen berichten von einer Inzidenz von 100 % für eine Xerosis cutis und einen Pruritus unter einer EGFR-Thérapie, sofern die Therapie länger als sechs Monate gegeben wurde [853], [854], [855]. Je länger die Anti-EGFR-Thérapie appliziert wird, desto wahrscheinlicher ist das Auftreten eines Pruritus. Nur ca. 1 % der Patient*innen entwickeln einen Pruritus Grad 3. Für Multikinase-Inhibitoren ist eine Pruritus-Inzidenz von 9 - 19 % beschrieben [707], [851], [847]. Bei den Checkpoint-Inhibitoren wie z.B. Nivolumab und Pembrolizumab beträgt die Pruritus-Inzidenz zwischen 13 und 20 % [856] (siehe Kapitel 13.2).

Eine Metaanalyse von Ensslin et al. zur Inzidenz und zum Management von Pruritus bei zielgerichteten Thérapien, bei der neben EGFR und Multikinase-Inhibitoren auch Checkpoint-Inhibitoren, die Anti-CD20-Antikörper Rituximab und Tositumomab sowie die BCR-ABL-Inhibitoren Dasatinib und Nilotinib berücksichtigt wurden und insgesamt über 20.000 Patient*innen aus 144 klinischen Studien eingeschlossen wurden, ergab eine Gesamt-Pruritus-Inzidenz von 17 %, für EGFR eine Gesamt-Pruritus-Inzidenz von 23 % sowie substanzspezifische Inzidenzraten von 3 - 31 % [847]. Bei Patient*innen mit soliden Tumorerkrankungen lag die Inzidenz des Pruritus bei ca. 20 %, bei hämatologischen Systemerkrankungen bei ca. 13 %. mTOR-Inhibitoren zeigten eine Gesamt-Pruritus-Inzidenz von 23,8 %, BCR-ABL-Inhibitoren von 12,8 % und Raf-Inhibitoren Sorafenib und Vemurafenib von 18,3 %. Detaillierte Angaben zur Pruritus-Inzidenz sind in Tabelle 60 dargestellt.

In einer Subgruppenanalyse der BeCet Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL) von Patient*innen innerhalb der ersten sechs Wochen unter Therapie mit EGFR-Inhibitoren untersucht (Clabbers et al. 2016, 77 Pat. [857]). Unverträglichkeitsreaktionen wurden in einem Tagebuch erfasst (Dermatological Reactions Targeted Therapie-Patients, DERETT-P). Für die Bestimmung der Lebensqualität wurden vier Fragebögen verwendet (Functional Assessment of Cancer Therapy-EGFR (FACT-EGFR-18), Functional Assessment of

Cancer Therapy-General (FACT-G), 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) und der Skindex-16). Unter Berücksichtigung der gesamten Studienpopulation zählten eine trockene Haut (xerosis, dry skin) und Pruritus (itchy skin) mit jeweils 22,3 bzw. 16,9 % zu den Nebenwirkungen mit den größten negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität.

Tabelle 60: Inzidenz des Pruritus (Checkpoint-Inhibitoren, siehe Kapitel ICI-Nebenwirkungen)

Medikament	Inzidenz Pruritus	Inzidenz schwerwiegender Pruritus Grad 3
Axitinib	8,3 %	3,9%
Cetuximab	18,2 %	2,1 %
Erlotinib	20,8 %	2,3 %
Gefitinib	21,0 %	1,0 %
Lapatinib	14,6 %	1,0 %
Panitumumab	54,9 %	2,6 %
Pazopanib	2,2 %	1,1 %
Vandetanib	9,1 %	0,5 %
Literatur: Ensslin, Rosen et al. 2013 [847]		

8.5.4 Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren für die Entstehung eines Pruritus zählen eine vorbestehende Xerosis cutis, Alter der Patient*innen, mögliche Begleitmedikationen, Diabetes mellitus sowie sonstige Komorbiditäten [\[852\]](#). Ältere Patient*innen entwickeln häufiger eine Xerosis cutis und einen Pruritus. Darüber hinaus sind keine individuellen Risikofaktoren bekannt.

8.5.5 Prophylaxe des Pruritus

8.34	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Die Prophylaxe des Pruritus entspricht den Verhaltens- und Basismaßnahmen während einer EGFR-Inhibitor-Therapie. Zur Prophylaxe des akneiformen Exanthems und der folgenden Xerosis cutis sollen den Patient*innen folgende Basismaßnahmen während einer EGFR-Inhibitor-Therapie oder einer Therapie mit Multikinase- oder PD1-Inhibitoren empfohlen werden: • Vermeidung mechanischer und chemischer Noxen mit Mikrotraumatisierungen der Haut (z. B. Hitze, Feuchtigkeit, Nassrasur, Okklusionseffekte durch enges Schuhwerk) • Vermeidung von UV-Strahlung (direkte Sonneneinstrahlung oder Solarien). Entsprechende Kleidung schützt besser als Sonnencreme • Basispflegemaßnahmen: Verwendung pH5-neutrale Bade-/Duschöle, Pflege mit harnstoffhaltigen Cremes mind. 2 x täglich	
	Starker Konsens	

Durch eine optimale Prophylaxe kann der Pruritus bei den meisten Patient*innen verhindert werden.

Verhaltens- und Basismaßnahmen

Die oben genannten Basispflegemaßnahmen wurden nicht in klinischen Studien untersucht, sondern entsprechen einer guten klinischen Praxis. Die Empfehlung zur hydratisierenden bzw. rückfettenden Hautpflege erfolgt in Analogie zu z.B. Psoriasis oder dem atopischem Ekzem. Es erscheint sinnvoll, in der frühen Phase der Therapie mit EGFR- und Multikinase-Inhibitoren (1.-3./4. Therapiewoche) hydratisierende Externa (hydrophile Öl-in-Wasser-Emulsionen) zu verwenden. In der späten Phase der Therapie, beginnend ab ca. der 4. Therapiewoche ist eher die Verwendung von rückfettenden Externa in Form von (Fett-) Salben (lipophile Wasser-in-Öl-Emulsionen) aufgrund der höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Xerosis cutis zu dieser Zeit vorzuziehen. Diese allgemeinen Verhaltensempfehlungen gelten auch für die Checkpoint-Inhibitoren [856].

Der Einsatz von harnstoffhaltigen Externa zur Prophylaxe von EGFR-induzierter Xerosis cutis und Pruritus wurde in einer randomisierten Studie in Kombination mit einer oralen Antibiotikaphylaxe, topischen Glukokortikoiden sowie Sonnencreme untersucht. Rückschlüsse auf die Wirksamkeit einer alleinigen Prophylaxe mit harnstoffhaltigen Externa sind allerdings nicht möglich [825], [694].

Spezifische Studien zu Prophylaxe und Therapie der Xerosis cutis und des Pruritus durch EGFR-Inhibition sind nicht vorhanden, aber diesen Symptomen wird mit der Standardprophylaxe ebenfalls vorgebeugt. Die Verwendung von pH 5 neutralen Produkten könnten die Aktivität von Serinproteasen wie Mastzelltryptase, die den Protease-activating receptor 2 (PAR2) in Hautnerven aktiviert, verringern. Dieser

Gedanke beruht auf Untersuchungen, die nahelegen, dass Serinproteasen, via PAR2 eine wichtige Rolle beim Pruritus spielen könnten [858].

8.5.6 Therapie des Pruritus

8.35	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Bei Auftreten eines Pruritus bei EGFR-Inhibitor-Therapie sollen die prophylaktischen Basismaßnahmen fortgesetzt werden	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

Die weitere Therapie des Pruritus richtet sich nach dem Schweregrad:

8.36	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Patient*innen mit Pruritus CTCAE Grad 1 sollte die weitere Therapie enthalten: • rückfettende Externa (siehe Hintergrundtext) und • orale Antihistaminika.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

8.37	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Patient*innen mit Pruritus CTCAE Grad 2 sollte die weitere Therapie enthalten: • rückfettende Externa (siehe Hintergrundtext) und • orale Antihistaminika und • topisches Glukokortikoid, Klasse 2 (z.B. Prednicarbat Creme) erwägen.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

8.38	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Patient*innen mit Pruritus CTCAE Grad 3 sollte die weitere Therapie enthalten: • rückfettende Externa (siehe Hintergrundtext) und • orale Antihistaminika und • topisches Glukokortikoid, Klasse 2 (z.B. Prednicarbat Creme) • weitere Therapieoptionen (Aprepitant, Omalizumab) siehe Empfehlung 8.39 und Empfehlung 8.40	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

Für die Basismaßnahmen bei Pruritus durch EGFR-Inhibition gibt es keine gesicherte Evidenz. Sie entsprechen dem üblichen dermatologischen Vorgehen. Die Effektivität oraler Antihistaminika bei Pruritus der nicht als Folge von Urtikaria und Mastozytose entstanden ist, ist unsicher. Die niedrigen Komplikationsraten lassen die Gabe dennoch angeraten erscheinen. Beispiele für rückfettende Salben und Lotionen sind Optiderm®, Excipial LipoLotion®, Bepanthen®, Eucerin®, Mandelölpflegesalbe.

Zur Therapie des Pruritus liegen nur wenige Publikationen vor. Randomisierte klinische Studien fehlen. Durch eine frühzeitige Diagnose und Therapie der Xerosis cutis können klinische Symptome wie Juckreiz, Hautirritationen und Schmerzen sowie sekundäre Superinfektionen der Haut und auch Complianceprobleme der Tumorthherapie meist deutlich reduziert oder ganz verhindert werden.

Empfehlungen zur Therapie des Pruritus basieren auf allgemeinen Therapieempfehlungen sowie auf Empfehlungen der deutschen Konsensus-Leitlinie zum Hautmanagement unter Anti-EGFR-Therapien [\[851\]](#) und der MASCC-Leitlinie [\[707\]](#). Orale Antihistaminika wie z.B. Diphenhydramin, Dimethinden, Cetirizin, Levocetirizin, Desloratadin, Fexofenadin oder Clemastin sind stadiengerecht einzusetzen. Wichtig ist eine engmaschige klinische Kontrolle vor jeder weiteren EGFR-Inhibitor-Applikation.

Für die Therapie der Xerosis gibt es eine Studie, die randomisiert, doppelblind kontrolliert bei 80 Patient*innen mit moderater bis schwerer Xerosis cutis vier Feuchtigkeitscremes und eine Creme mit topischem rekombinantem humanem epidermalen Wachstumsfaktor verglichen hat [\[859\]](#). Alle getesteten Substanzen verbesserten die klinischen Symptome der Xerosis signifikant. Keine Substanz war besser als die andere. Wesentlich ist die konsistente, regelmäßige Verwendung einer Feuchtigkeitscreme, welche angewendet wird, ist unwesentlich. Bei besonders schwerem Juckreiz ist der Einsatz von Gabapentin oder Pregabalin zur Symptomkontrolle als möglich beschrieben.

8.5.6.1 Aprepitant

8.39	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei therapierefraktärem Pruritus unter einer EGFR-Inhibitor-Therapie kann zusätzlich zu den vorgenannten Maßnahmen die Gabe von Aprepitant (OFF-LABEL) erfolgen.	
Level of Evidence 3	[860]	
	Starker Konsens	

Aprepitant ist zur Prophylaxe und Therapie der Chemotherapie-induzierten Nausea und Emesis zugelassen, bei der Therapie des Pruritus mit Aprepitant handelt es sich um eine off-label-Therapie. Der Einsatz von Aprepitant bei EGFR- oder TKI-induziertem Pruritus bei Patient*innen mit metastasierten soliden Tumoren wurde in einer Studie von Santini et al. (2012) untersucht (n = 45) [\[860\]](#). 24 Patient*innen („refraktäre Gruppe“) mit schwerem Juckreiz und fehlender Besserung unter der Standardbehandlung (tägliche Einnahme von 25 mg Prednison oder 180 mg Fexofenadin für mindestens eine Woche) erhielten 125 mg Aprepitant am ersten Tag und 80 mg am dritten sowie am fünften Tag. In der Naiv-Gruppe (n = 21) wurde Aprepitant nach erstmaligem Auftreten von schwerem Pruritus nach dem gleichen Schema, jedoch ohne vorherige Applikation einer anderen antipruriginösen Therapie eingesetzt. Primärer Endpunkt der Studie war die Effektivität der Aprepitant-Therapie nach einer Woche, die mithilfe des VAS-Scores beurteilt wurde. Sekundäre Endpunkte waren zum einen die Dauer der Effektivität dieser Therapie und zum anderen die Inzidenz von Nebenwirkungen durch das Medikament. Die Patient*innen der refraktären Gruppe zeigten eine deutliche Reduktion der Pruritus-Intensität nach einwöchiger Behandlung mit Aprepitant im Vergleich zur Standardtherapie, die bei dieser Patient*innengruppe vorher durchgeführt wurde (MD: 5,70; 95 % KI: 4,76 - 6,64). Die Patient*innen ohne vorherige antipruriginöse Therapie zeigten im Mittel eine Reduktion des Pruritus auf der VAS-Skala von 7,90 (SD: 1,00) auf 0,57 (SD: 1,20) nach der Behandlung mit Aprepitant. Der Vergleich der Schwere des Juckreizes nach der Behandlung mit Aprepitant zwischen der vorbehandelten und der naiven Patient*innengruppe ergab keinen Unterschied (MD: 0,43; 95 % KI: -0,52 - 1,38). Die Pruritus-Intensität wurde in insgesamt 41 von 45 Fällen (91 %) um über 50 % reduziert. Während der Studienzeit von 90 Tagen trat bei 39 Patient*innen (87 %) der Pruritus nicht wieder auf. Des Weiteren wurden keine mit Aprepitant in Verbindung stehenden Nebenwirkungen festgestellt.

8.5.6.2 Omalizumab

8.40	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei therapierefraktärem Pruritus unter einer Anti-HER2 oder Checkpoint-Inhibitor-Therapie kann zusätzlich zu den genannten Maßnahmen die Gabe von Omalizumab erfolgen. (OFF-LABEL)	
Level of Evidence 4	[861] , [862]	
	Starker Konsens	

Omalizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der in Deutschland zur Behandlung des allergischen Asthma bronchiale, der chronischen Rhinosinusitis und der chronisch spontanen Urtikaria zugelassen ist. Bei der letztgenannten Dermatose werden jeweils zwei Injektionen zu 150 mg alle vier Wochen subkutan injiziert. Bei Kosten von ca. 1.000 Euro pro Gabe ist eine Anfrage bei der Kasse evtl. sinnvoll.

Barrios et al. (2021, 34 Pat. [\[861\]](#)) untersuchten in einer multizentrischen retrospektiven Analyse Patient*innen mit verschiedenen soliden Tumorerkrankungen, die im Zusammenhang mit der Gabe von Anti-HER2 oder Checkpoint-Inhibitoren unter einem therapierefraktären Pruritus (Grad 2/3, CTCAE v5.0) litten. Vorherige Behandlungen mit topischen Glukokortikoiden und mindestens einem weiteren systemischen Medikament hatten zu keiner Abnahme des Pruritus geführt. Der primäre Endpunkt war definiert als eine Reduktion der paCAEs (pruritus-associated cutaneous adverse events) vom Grad 2/2 auf 1/0. Bei 28/34 Patient*innen (82 %) führte die subkutane Gabe von Omalizumab zu einer partiellen bzw. vollständigen Rückbildung des Pruritus. 18/22 Patient*innen wiesen dabei einen urtikariellen Phänotyp auf. Der Anteil der Patient*innen, die wegen des Pruritus eine systemische Glukokortikoidtherapie benötigten, reduzierte sich von 50 % auf 9 % ($p < 0,001$). Anaphylaktische oder Hypersensitivitätsreaktionen auf Omalizumab wurden nicht beobachtet. Neben dieser retrospektiven Arbeit liegen keine weiteren Studienergebnisse vor.

8.6 Arzneimittellexantheme

Arzneimittellexantheme (AME) zählen zu den häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) der Haut. Bei den meisten handelt es sich nach der Klassifikation von Coombs und Gell vor allem um immunologische Reaktionen vom Typ IV (allergische Reaktion vom Spättyp) auf ein Arzneimittel oder dessen Metabolite, nicht selten in Kombination mit einem Infekt. Aktivierte T-Zellen sowie basale Keratinozyten und Endothelzellen exprimieren Aktivierungsmarker sowie kostimulatorische Moleküle und Adhäsionsmoleküle wie HLA DR (MHC-Klasse-II-Moleküle), CD11a, CD18 (LFA-1), CD62L (L-Selektin) und CD54 (ICAM-1). Daneben werden Typ-I-Zytokine wie Interferon (IFN)-gamma als auch Typ-II-Zytokine wie IL-5 produziert. Die verstärkte Produktion von IL-5 wie auch Eotaxin (CCL-11) bietet eine Erklärungsmöglichkeit für die Eosinophilie, welche oft begleitend vorhanden ist.

Es kann aber auch über die unspezifische Aktivierung des Immunsystems zu AME kommen, wie z.B. bei den Immuncheckpointblockern ([Kapitel 13](#)) und den klinisch sehr variablen Exanthenen unter dem CCR4-Antikörper Mogamulizumab [\[863\]](#). Dabei ist die Rolle von Mogamulizumab in der Depletion immunsuppressiver TH2- und T-regulatorischer Zellen von Bedeutung, die ebenfalls CCR4 exprimieren (proinflammatorischer Effekt). EGF-Rezeptor-Antagonisten führen typischerweise zu einem akneiformen Exanthem ([Kapitel 8.1](#)). Auch werden bei den meisten Patient*innen typische erythematöse Exantheme durch das TCR-Bispezifikum Tebentafusp ausgelöst, das gegen das melanozytäre Protein gp100 gerichtet ist und eine inflammatorische Reaktion gegen die Melanozyten der Haut induziert [\[864\]](#).

Nicht zu den AME gezählt werden Sofortreaktionen (Typ I nach Coombs und Gell) an der Haut, die sich klinisch als Urtikaria, Angioödem oder Anaphylaxie präsentieren können.

8.6.1 „Klassisches“ makulo-papulöses AME

8.6.1.1 Klinisches Erscheinungsbild

Das „klassische“ makulo-papulöse AME, als häufigste Manifestationsform unter den AME, tritt meistens zwischen dem 7. und 12. Tag nach Exposition gegenüber dem Medikament auf, seltener erst nach mehreren Wochen oder nach Absetzen des Arzneimittels. Allgemein ist ein generalisiertes, stamm- und extremitätenbetontes meist makulo-papulöses Exanthem zu beobachten. Häufig besteht ein begleitender Juckreiz.

8.6.1.2 Diagnostik

8.41	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Die Medikamenten-bezogene Anamnese und das charakteristische Exanthembild sind wegweisend bei der Diagnosestellung eines Arzneimittellexanthems.	
	Starker Konsens	

8.42	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Eine Hautbiopsie kann zur Diagnosesicherung erforderlich sein, wobei parallel ein Infekt-assoziiertes Exanthem auszuschließen ist.	
	Starker Konsens	

AME können oft aufgrund von Anamnese, charakteristischem klinischen Bild mit synchroner Monomorphie der Effloreszenzen und dem häufig (im Gegensatz zum Virusexanthem) begleitenden Juckreiz diagnostiziert werden. Auch bei umfassender allergologischer Abklärung ist die Sicherung eines AME nur bei einem Teil der Patient*innen erfolgreich [\[865\]](#). Somit ist der klinische Zusammenhang wegweisend.

Differenzialdiagnostisch ist ein Infekt-assoziiertes Exanthem (Störung des Allgemeinzustands, Fieber, Enanthem, Rhinitis, Pharyngitis, Bronchitis, Lymphknotenschwellungen; CRP-Erhöhung) auszuschließen.

8.6.1.3 Inzidenz und Risikofaktoren

Verlässliche epidemiologische Daten über AME liegen nicht vor.

8.6.1.4 Prophylaxe

Eine Prophylaxe ist allgemein nicht möglich, da AME in der Regel dosisunabhängig und aufgrund der pharmakologischen Eigenschaft des Arzneimittels nicht vorhersagbar auftreten.

8.6.1.5 Therapie

8.43	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei „klassischen“ makulo-papulösen Arzneimittelexanthemen sollte das Absetzen des auslösenden Medikamentes im Vordergrund stehen.	
	Starker Konsens	

8.44	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Topische Glukokortikoide und forcierte Körperpflege sollten bis zum Abklingen der exanthematischen Hauterscheinungen angewandt werden.	
	Starker Konsens	

8.45	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei schwerem Arzneimittelexanthem sollte die Therapie mit systemischen Glukokortikoiden erfolgen.	
	Starker Konsens	

Die wichtigste Therapie beim AME besteht im Absetzen des auslösenden Arzneimittels. Dennoch kann sich das AME nach Absetzen des auslösenden Medikaments – durch die bereits angeschobene T-Zell-Aktivierung – noch verschlechtern. Insbesondere bei onkologischen Medikamenten ist ein Absetzen jedoch nicht immer einfach möglich und günstig ist eine Rücksprache mit der Fachdisziplin Dermatologie je nach Schweregrad.

Die topische Therapie umfasst in der Regel niedrig- bis mittelpotente topische Glukokortikoide, anschließend eine intensive Körperpflege mit rückfettenden Externa bis zum Abklingen der Hauterscheinungen.

Je nach Schweregrad ist eine Hinzunahme eines systemischen Glukokortikoids zu erwägen, initial z.B. 1 mg/kg KG, im weiteren Verlauf symptomadaptierte Dosisreduktion.

8.6.2 Spezielle Arzneimittellexantheme bzw. exanthematische Arzneireaktionen

8.46	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei speziellen Arzneimittellexanthen sollte die Mitbeurteilung und Therapie durch eine Dermatologin/ einen Dermatologen erfolgen.	
	Starker Konsens	

8.47	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Das potenziell auslösende Tumorthapeutikum sollte je nach klinischem Schweregrad bei speziellen Arzneimittellexanthen zunächst pausiert oder abgesetzt werden.	
	Starker Konsens	

8.48	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Die Therapie sollte bei milden bis mäßigen klinischen Schweregraden des speziellen Arzneimittellexanthems mit mittelstark bis stark wirksamen topischen Glukokortikoiden erfolgen (siehe Tabelle 52).	
	Starker Konsens	

8.49	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Die Therapie sollte bei schwerem (insbesondere bullösen) Verlauf des speziellen Arzneimittellexanthems mit systemischen Glukokortikoiden erfolgen (z.B. Prednisolon 0,5 - 1 mg/kg KG/Tag).	
	Starker Konsens	

Je nach Symptomatik und den klinisch prägenden Leiteffloreszenzen sowie nach ihrer Ätiopathogenese können darüber hinaus spezielle Arzneimittellexantheme mit potenzieller Relevanz im onkologischen Bereich unterschieden werden. Einen Überblick bietet die nachfolgende Tabelle.

Tabelle 61: Charakteristika von speziellen Arzneimittellexanthemen bzw. exanthematischen Arzneireaktionen im Rahmen der Anwendung von Tumortheraeutika

	lichAME einschließlich bullöser Varianten	SJS und TEN	TEC	SDRIFE	FDE/ GBFDE	Medi- kamentöse Photo- dermatitis	Psoriasiforme Dermatitis	Flagellanten Dermatitis
Auslöser im onko- logischen Bereich	In bis zu 17 % der Pat. verschiedene Schweregrade in erster Linie. PD(L)1- und CTLA4- Inhibitoren [866], [867], [868], [869], [870], [871]. Zudem finden sich Einzelfall- berichte zu Rituximab und Obinutuzumab [872], [873]	Einzelfall- berichte zu Afatinib, Erlotinib, Cetuximab, Panitumumab, Vandetanib, Gefitinib [879], [880], [881], [882], [883], [884], [885]; Sorafenib und Sunitinib [886], [887], [888]; Vemurafenib,	zahlreiche Chemo- therapeutika, am häufigsten beschrieben Pyrimidin- analoge (Cytarabin, 5- Fluorouracil, Capecitabin), Anthracycline (Doxorubicin), Taxane (Docetaxel, Paclitaxel) und Methotrexat	<u>Mitomycin C</u> , 6 Fälle nach intravesikaler Instillation [897], [898]; <u>Hydroxyurea</u> , 1 Fall; Bisphosphonat <u>Zoledron- säure</u> , 1 Fall [899], [898]; EGFR- Antagonist <u>Gefitinib</u> , 1 Fall [900],	Taxan <u>Paclitaxel</u> , 2 Fälle [901], [902]; Antimetabolit <u>Capecitabin</u> , 1 Fall [903]	zahlreiche auslösende onkologische Medikamente, darunter Chemo- therapeutika (Alkylanzien, Anti- Metabolite, Taxane, Antrazykline), Topo- isomerase- Inhibitoren sowie monoklonale	unter Therapie mit PD1/PD- L1- Inhibitoren, kasuistisch beschrieben [904], [905]	Bleomycin (Übersichts- arbeit: [906], kasuistische Beschreib- ungen [907], [908], Einzelfälle: Docetaxel, Doxorubicin [909], [910], Trastuzumab [911], Bendamustin [912] und Cisplatin [913]

	lichAME einschließlich bullöser Varianten	SJS und TEN	TEC	SDRIFE	FDE/ GBFDE	Medi- kamentöse Photo- dermatitis	Psoriasiforme Dermatitis	Flagellanten Dermatitis
	und Imatinib [874]. Zunehmende Berichte unter Tumornekrose faktor (TNF)- α- Antagonisten [875], [876], [877], [878].	[889], [890], [885]; Imatinib [891], [892]; Crizotinib [893]; Bortezomib [894]; Adalimumab [895], [896]; Pembrolizu- mab [885] immer muss die Begleit- medikation auf wahr- scheinlichere potenzielle Auslöser				Antikörper und Kinase- Inhibitoren (insbesondere der BRAF- Inhibitor Vemurafenib) und weitere antineo- plastische Substanzen; Unter- scheidung in 1: phototoxisch 2: photo- allergisch		

	lichAME einschließlich bullöser Varianten	SJS und TEN	TEC	SDRIFE	FDE/ GBFDE	Medi- kamentöse Photo- dermatitis	Psoriasiforme Dermatitis	Flagellanten Dermatitis
		geprüft werden						
Beginn	variiert von mehreren Wochen bis zu einem Jahr nach Beginn der Einnahme des auslösenden Medikaments	4 Tage bis 4 Wochen (seltener bis acht Wochen) nach Einnahmebeginn, meist während der ersten Gabe des auslösenden Arzneimittels	wenige Tage bis 3 Wochen nach Gabe des Chemotherapeutikums	wenige Stunden bis Tage nach Applikation des Arzneimittels	i.d.R. innerhalb von 48 Stunden nach Applikation des Arzneimittels; Latenzzeiten bis zu 45 Tage beschrieben	1: 24 – 48 Stunden (früh) bzw. 24 – 120 Stunden (spät) nach Exposition 2: 24 – 48 Stunden nach Exposition mit Crescendo-Muster	de novo oder als Reaktivierung einer vorbestehenden Psoriasis	12 – 24 Stunden bis 6 Monate nach Applikation des Arzneimittels; meist bereits während des ersten Behandlungszyklus
Abklingen	nach Absetzen des Auslösers langsame Rückbildung	Progress der Hautreaktion stagniert in der Regel nach	nach Pausieren des Auslösers selbstlimitiert	meist 1 – 2 Wochen nach Absetzen des Arzneimittels	meist innerhalb von 10 Tagen nach	1: graduell innerhalb weniger Tage rückläufig	nach Absetzen des Auslösers unter antipsoriatisch	nach Absetzen Tage bis Wochen mit nachfolgender

	lichAME einschließlich bullöser Varianten	SJS und TEN	TEC	SDRIFE	FDE/ GBFDE	Medi- kamentöse Photo- dermatitis	Psoriasiforme Dermatitis	Flagellanten Dermatitis
	im Durchschnitt über 2 – 4 Monate mit bleibender postinflam- matorischer Hyper- pigmentierung	etwa 8 Tagen und Re- epithelisierung ist nach circa 2 – 3 Wochen weitgehend abgeschlossen	nd, Abklingen unter Abschuppung mit postinflam- matorischer Hyper- pigmentierung		Absetzen des Arzneimittels	unter Abheilung mit möglicher postinflam- matorischer Hyper- pigmentierung und Tele- angiektasien 2: nach Maximum der Ausprägung (in der Regel ca. 72 Stunden) langsames Abklingen über Tage- Wochen	er Therapie innerhalb von mehreren Wochen	Tendenz zu postinflammat- orischen Hyper- pigmentier- ungen

	lichAME einschließlich bullöser Varianten	SJS und TEN	TEC	SDRIFE	FDE/ GBFDE	Medi- kamentöse Photo- dermatitis	Psoriasiforme Dermatitis	Flagellanten Dermatitis
Lokalisa- tion	generalisiert an den Extremitäten und am Rumpf	SJS: großflächig meist stammbetont in symmetrischer Verteilung, bis zu 10 % Epidermolyse, TEN: generalisiert, konfluierend, > 30 % Epidermolyse (Epidermolyse 10 – 30 % = SJS/TEN- Übergangs- form)	Hände und Füße (Hand- Fuß-Syndrom) sowie intertriginöse Areale, seltener Ellenbogen, Knie, Ohren	Axillar- u. Leistenregion, Gesäß, Genitalien	Extremitäten, Rumpf, Kopf, Lippen, Schleimhäute einschließlich Mundhöhle und Genitalien; unilokuläres bzw. multilokuläres / generalisiertes Auftreten	1: scharf begrenzt auf licht- exponierte Areale 2: Beginn in licht- exponierten Arealen, aber unscharfe Begrenzung und Streuherde möglich	analog der klassischen Psoriasis	Stamm und Extremitäten

	lichAME einschließlich bullöser Varianten	SJS und TEN	TEC	SDRIFE	FDE/ GBFDE	Medi- kamentöse Photo- dermatitis	Psoriasiforme Dermatitis	Flagellanten Dermatitis
Klinik	protrahiert entwickelnde, symmetrisch verteilte, flache erythematöse bis livide, konfluierte, teils schuppende Papeln mit partieller Epidermolyse/ Blasenbildung, starker Pruritus; allenfalls milde Schleimhaut- beteiligung	nach Prodromalpha- se mit infekt- ähnlichen Beschwerden sehr schnelle Entwicklung konfluierender , schmerzhaft- brennender, erythematöser kokarden- ähnlicher Maculae mit nachfolgender Epidermolyse, positive Nikolski- Zeichen (Ablösung der	erythematöse Maculae, Papeln oder Plaques mit Ödembildung unter Auftreten von Dysästhesien, Pruritus und Schmerzen	lokalisations- typisch (s.o.) angeordnete tiefrote flächige Erytheme bzw. Plaques	runder bis ovaler, gut abgegrenzter erythematös- livider Fleck oder ödematöse Plaque; Läsionsgröße 1 – 10 cm, wobei eine oder mehrere Läsionen auftreten können	1: sonnen- brandähnliche ödematöse Erytheme mit starkem Brennen, in ausgeprägten Fällen Blasenbildung (photo- toxisches Reaktions- muster) 2: Erytheme/ Ekzem mit Streuherden und starkem Juckreiz (photo-	analog der klassischen Psoriasis	pruriginöse Maculae und Papeln in streifen- förmiger „peitschenhieb- artiger“ Anordnung

	lichAME einschließlich bullöser Varianten	SJS und TEN	TEC	SDRIFE	FDE/ GBFDE	Medi- kamentöse Photo- dermatitis	Psoriasiforme Dermatitis	Flagellanten Dermatitis
	zumeist der Mundschleimh aut	Haut auf Schiebedruck), deutliche erosive Mukositis in über 90 % der Fälle, häufig auch andere Schleimhaut- areale (Auge, Urogenital- trakt) betroffen				allergisches Reaktions- muster)		
Pathogene se	persistierende Aktivierung von CD8+ zytotoxischen T-Zellen gegen	durch CD8+- T-Zellen und natürlichen Killerzellen vermittelte Keratinocyten	zytotoxische Wirkung von Chemotherape utika auf Epidermis und Akrosyngien,	lokalisierte T- Zell- vermittelte Reaktion vom Spättyp: <u>Typ IVa</u> mit	verzögerte Über- empfindlich- keitsreaktion vom Typ IV unter	I: Medikament erhöht UV- Sensitivität mit akuter Inflammation über die	vermutlich durch Immunchek- point- Inhibitoren induzierte	u.a. in Haut und Lunge niedrige Konzentration des humanen Enzyms

	lichAME einschließlich bullöser Varianten	SJS und TEN	TEC	SDRIFE	FDE/ GBFDE	Medi- kamentöse Photo- dermatitis	Psoriasiforme Dermatitis	Flagellanten Dermatitis
	Keratinozyten mit Freisetzung von Perforin und Granzym B führt zur Apoptose	nekrosen, verstärkte zytotoxische Reaktion durch Freisetzung von vor allem Granulysin	mit Freisetzung von Granulysin und anderer zytotoxischer Substanzen durch natürliche Killerzellen	CD4-T-Zell- und Makrophagen-Infiltration sowie erhöhter Expression von CD26P-Selectin in Endothelien und Keratinozyten, und/oder <u>Typ IVc</u> mit CD4- und zytotoxischen CD8-T-Zellen	Beteiligung vor allem von CD8-T- (Gedächtnis-)Zellen, CD4-T-Zellen und Neutrophilen	Freisetzung freier Radikale und reaktiver Sauerstoffspezies 2: Medikament wird durch UV-Licht zum Allergen (Photo-sensibilisierung) und induziert T-Zell-vermittelte Hautreaktion (Typ IV)	Aktivierung von T-Helfer- und Th-17-Zellen mit vermehrter Bildung von IL-17	Bleomycin-Hydrolase, welches für die Inaktivierung von Bleomycin essenziell ist

	lichAME einschließlich bullöser Varianten	SJS und TEN	TEC	SDRIFE	FDE/ GBFDE	Medi- kamentöse Photo- dermatitis	Psoriasiforme Dermatitis	Flagellanten Dermatitis
spezi- fische Therapie	Absetzen des Auslösers; topische Glukokorti- koide hoch- und mittelpotenter Wirkstoff- klassen über mehrere Wochen; bei schwerem Verlauf (insb. bullösem) orale Glukokortikoid e 0,5 – 1 mg/kg KG/d Methyl- prednisolon-	Absetzen des Auslösers; keine eindeutigen Empfehlungen für eine systemische immun- modulierende Therapie; dem raschen immun- suppressiven Effekt steht prinzipiell ein erhöhtes Infektions-- risiko gegenüber; Hinweise für	Absetzen des Auslösers; unterstützend Kühlung, Emollientien und topische Glukokorti- koide, Gabe von Celecoxib, Pyridoxin und Pentoxifyllin, in schwereren Fällen systemische Glukokorti- koide	Absetzen des Auslösers; sympto- matisch, topische Glukokorti- koide und ggf. Glukokorti- koide systemisch in schweren Fällen	Absetzen des Auslösers; sympto- matisch, topische bzw. systemische Glukokorti- koide, ggf. orale Anti- histaminika, Ciclosporin	Absetzen des Auslösers (ggf. Versuch der Dosis- reduktion) und Meidung/ Schutz vor UV- Exposition, sympto- matisch kühlende Emollientien sowie topische und systemische Glukokorti- koide, NSARs	Absetzen des Auslösers, Therapie analog der klassischen Psoriasis	Absetzen des Auslösers, sympto- matische Therapie mit topischen oder systemischen verabreichten Glukokorti- koiden sowie Anti- histaminika

	lichAME einschließlich bullöser Varianten	SJS und TEN	TEC	SDRIFE	FDE/ GBFDE	Medi- kamentöse Photo- dermatitis	Psoriasiforme Dermatitis	Flagellanten Dermatitis
	äquivalent, langsam aus- schleichend über 4 – 6 Wochen	Letalitäts- senkung durch kurzzeitigen Einsatz von Ciclosporin				und Anti- histaminika		
Prognose	in der Regel gut, bei bullösen ggf. Gefahr von Sekundär- komplikatione n	Letalität SJS: 13 %; SKJS/TEN- Übergangs- form: 43 %; TEN: 49 %	Selbst- limitierend nach Absetzen des auslösenden Chemo- therapeutikum s	gut	i.d.R. selbst- limitierender Verlauf, allgemein nicht lebens- bedrohlich; über einige Zeit kosmetisch beein- trächtigende postinflam- matorische Hyper-	gut, chronischer Verlauf möglich	gut	gut

	lichAME einschließlich bullöser Varianten	SJS und TEN	TEC	SDRIFE	FDE/ GBFDE	Medi- kamentöse Photo- dermatitis	Psoriasiforme Dermatitis	Flagellanten Dermatitis
					pigmentierung (en) möglich			
Testungen	Epikutantest ist keine Routine- diagnostik, da falsch negative Ergebnisse sehr häufig sind	keine standard- isierten Testverfahren	keine standard- isierten Testverfahren	keine standard- isierten Testverfahren; ggf. Epikutantest	keine standard- isierten Testverfahren; Epikutantest in loco	minimale Erythemdosis (MED) zur Bestimmung UVA- und UVB- Empfindlich- keit, Photo- patchtest (belichteter Epikutantest)	keine standard- isierten Testverfahren	keine standard- isierten Testverfahren
Re- Exposition	bei mildem Verlauf Weitergabe des auslösenden	keine Re- Exposition	strenge Nutzen- Risiko- Abwägung nach	strenge Nutzen- Risiko- Abwägung nach	ggf. Provokations- test nach vorheriger Nutzen-	strenge Nutzen- Risiko- Abwägung nach	strenge Nutzen- Risiko- Abwägung nach	strenge Nutzen- Risiko- Abwägung nach

	lichAME einschließlich bullöser Varianten	SJS und TEN	TEC	SDRIFE	FDE/ GBFDE	Medi- kamentöse Photo- dermatitis	Psoriasiforme Dermatitis	Flagellanten Dermatitis
	Agens möglich, bei bullösen lichAME kann unter strenger Nutzen- Risiko- Abwägung nach deutlicher Befund- besserung eine Re- Exposition gerechtfertigt sein, wenn keine therapeut- ischen		klinischem Verlauf	klinischem Verlauf	Risiko- Abwägung	klinischem Verlauf. 1: Aufgrund Dosisabhängig- keit Anpassung möglich 2: Aufgrund Dosisunabhän- gigkeit hohes Rezidiv-Risiko	klinischem Verlauf	klinischem Verlauf

	lichAME einschließlich bullöser Varianten	SJS und TEN	TEC	SDRIFE	FDE/ GBFDE	Medi- kamentöse Photo- dermatitis	Psoriasiforme Dermatitis	Flagellanten Dermatitis
	Alternativen vorliegen							
lichAME – lichenoides Arzneimittellexanthem SJS – Stevens–Johnson Syndrom TEN – toxisch epidermale Nekolyse TEC – Toxisches Exanthem unter Chemotherapie SDRIFE – Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema FDE – Fixe Arzneimittelreaktion GBFDE – generalisierte bullöse fixe Arzneimittelreaktion								

8.6.2.1 Lichenoides Arzneimittellexanthem

Das lichenoides Arzneimittellexanthem (lichAME) ist eine seltene Hautnebenwirkung [914] unbekannter Inzidenz. In Hinblick auf Tumorthérapien sind häufige Auslöser Immuncheckpoint-Inhibitoren [866], [867], [868], [869], [870], [871], Einzelfallberichte finden sich zu den CD20-Antikörpern Rituximab und Obinutuzumab [872], [873] sowie dem Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib [874]. Zunehmend wird von lichAME nach Therapie mit Tumornekrosefaktor (TNF)- α -Antagonisten berichtet [875], [876], [877], [878]. Die persistierende Aktivierung von CD8 autozytotoxischen T-Zellen gegen Keratinozyten ist pathophysiologisch ausschlaggebend und führt durch die Freisetzung von Perforin und Granzym B zur Apoptose von epidermalen Keratinozyten [915], [916].

Klinisch charakteristisch ist ein sich protrahiert entwickelndes, symmetrisches Exanthem flacher erythematöser bis livider, konfluierender, teils schuppender Papeln an den Extremitäten und am Rumpf verbunden mit starkem Pruritus. Es besteht eine allenfalls milde erosive Schleimhautbeteiligung zumeist der Mundschleimhaut. Nach Absetzen des medikamentösen Auslösers bilden sich die Hautveränderungen über zwei bis vier Monate unter Hinterlassung einer Hyperpigmentierung zurück. Schwere bullöse Verläufe sind beschrieben und müssen vom Stevens-Johnson Syndrom (SJS) und der toxisch epidermalen Nekrolyse (TEN) abgegrenzt werden. Die Diagnose erfolgt klinisch-histologisch. Das Zeitintervall zwischen Therapiebeginn mit dem auslösenden Medikament und dem Auftreten des Exanthems variiert von mehreren Wochen bis zu einem Jahr, schwankt interindividuell aber stark [914]. Damit ist das Zeitintervall deutlich länger als bei SJS und TEN (hier vier Tage bis vier Wochen), was die diagnostische Abgrenzung ermöglicht, welche aufgrund der überlappenden klinischen und histologischen sowie pathophysiologischen Mechanismen schwer sein kann [871], [917]. Histopathologisch finden sich eine vakuoläre Degeneration der epidermo-dermalen Junktionszone, nekrotische Keratinozyten und ein dermal angrenzendes, angedeutet bandförmiges, lymphozytäres Infiltrat. In der Folge kommt es zu Ansammlungen dermalen Melanophagen [918], [919], [920]. Die direkte Immunfluoreszenz ist hilfreich in der Abgrenzung zu blasenbildenden Dermatosen wie z.B. dem bullösen Pemphigoid [921].

Das Allgemeinbefinden der Patient*innen und die Prognose sind in der Regel gut. Bei der Mehrzahl der in der Vergangenheit als SJS/TEN oder TEN-artige Reaktionen publizierten Fälle auf ICI handelt es sich um bullöse lichAME, Fälle isolierter erosiver lichenoider Mukositis oder bullöser Radiodermatitis (sogenannte ‚radiation recall dermatitis‘) [871]. Am Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh) in Freiburg i.Br. konnten von 4.150 Fällen zwischen 2003 und 2019 gemeldeter schwerer kutaner Hautreaktionen sechs TEN-ähnliche lichAME bestätigt werden: zwei Fälle mit Pembrolizumab, je ein Fall mit Obinutuzumab, Nivolumab und Rituximab sowie ein Fall mit Infliximab oder Nivolumab [885].

Der Epikutantest ist keine Routinediagnostik zur Bestätigung oder zum Ausschluss des Arzneimittelauslösers, da falsch negative Ergebnisse sehr häufig sind [922].

Während bei milden Verlaufsformen das auslösende Agens weitergegeben wird, insbesondere dann, wenn es sich um notwendige oder alternativlose onkologische Therapien handelt, kann das Pausieren oder dauerhafte Absetzen des auslösenden Medikaments bei schweren bullösen lichAME unvermeidbar sein. Die topische Therapie umfasst Glukokortikoide hoch- und mittelpotenter Wirkstoffklassen (mit Ausnahme der Gesichtshaut) über einen Zeitraum von mehreren Wochen. Beim

Einsatz oraler Glukokortikoide orientiert man sich an 0,5 - 1 mg/kg KG/d Methylprednisolonäquivalent, welches langsam ausschleichend über 4 - 6 Wochen gegeben wird. Bei symptomatischem Mundschleimhautbefall kommen glukokortikoidhaltige und schmerzlindernde Spülungen oder Haftgels zur Anwendung.

8.6.2.2 Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

DRESS, in der Literatur auch als ‚drug-induced hypersensitivity syndrome‘ bezeichnet, gehört zu den schweren Hautreaktionen. Im Kontext onkologischer Systemtherapien ist DRESS vor allem beschrieben unter Tyrosinkinase-Inhibitoren wie den BRAF-Inhibitoren Vemurafenib [923], [924], [925], [926], [927] und seltener Dabrafenib [928] sowie Imatinib [929], [930], [931], [932], [933], [934], Sorafenib [935], [936], [937] und den EGFR-Antagonisten Afatinib und Erlotinib [938]. Zudem wurde ein DRESS auch nach den Antikörpern Certolizumab [939] und Tocilizumab [940] beschrieben.

Es zeichnet sich durch ein makulopapulöses, häufig multiformes, generalisiertes Exanthem aus und geht mit Fieber, Lymphadenopathie und Beteiligung viszeraler Organe wie Leber und Niere einher. Die Mehrheit der Fälle beginnt mit einem Exanthem, begleitet von einem Gesichtssödem, welches nach einigen Tagen von einer peripheren Eosinophilie begleitet wird und häufig später mit einem Transaminasenanstieg einhergeht [941]. Die genaue Inzidenz ist nicht bekannt. Vom Beginn der Einnahme bis zum Beginn der Reaktion liegen meist zwei bis 12 Wochen. Ein prolongierter Verlauf mit flare-ups sogar nach Beendigung des auslösenden Medikaments ist häufig und verbunden mit der Reaktivierung verschiedener Herpesviren [941], welche sich in bis zu 75 % der Patient*innen mit DRESS nachweisen lassen [942]. Aufgrund der schnellen Entwicklung und Ausbreitung des Exanthems innerhalb von Stunden und dem targetoiden (multiforme-artigen) Aspekt der individuellen Effloreszenzen, kann ein DRESS zu Beginn einem beginnenden SJS/TEN sehr ähnlich sein. Die für SJS/TEN typische Epidermolyse und erosive Schleimhautbeteiligung bleiben jedoch in der Mehrzahl der Fälle aus. Zusammen mit dem Gesichtssödem, den Organbefunden und den erhöhten Laborparametern ist der Gesamtbefund dann typisch für DRESS. Die Diagnose wird klinisch auf Basis eines Diagnose-Scores für DRESS gestellt [943], [944]. Die Mortalität liegt bei etwa 10 % [945].

Die histopathologischen Veränderungen der Hautbiopsie sind sehr variabel, nicht spezifisch, jedoch zumeist charakterisiert durch ein oberflächliches perivaskuläres und interstitielles lymphozytäres Infiltrat mit eosinophilen Granulozyten und einem Ödem im Stratum papillare. Eine fokale Vakuolisierung der Junktionszone ist möglich.

Pathogenetisch scheint eine arzneimittelspezifische T-Zell-medierte Immunantwort zusammen mit einer Reaktivierung von Herpesviren (HHV-6, HHV-7, EBV oder CMV) vorzuliegen.

Ergebnisse von Allergietesten (Epikutantest, Intrakutantest) sind widersprüchlich [925], [946], [947]. Zu berücksichtigen sind Kreuzreaktivitäten z.B. aufgrund der Sulfonamidgruppe der BRAF-Inhibitoren [948].

Generell ist bei DRESS das dauerhafte Absetzen der auslösenden Therapie erforderlich. Jedoch kann im Einzelfall auch die Behandlung nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung unter symptomatischer Therapie mit topischen und systemischen Glukokortikoiden und engmaschigem Monitoring fortgesetzt werden. Re-Expositionen

wurden in mehreren Fällen mit unterschiedlichen Ergebnissen versucht. In einem Fall kam es 12 Stunden nach Re-Exposition mit Imatinib zu erneutem DRESS [929]. In zwei Fällen wurde ohne Probleme auf Dasatinib und Nilotinib umgestellt [932], [934]. In einem Fall wurde Imatinib in aufsteigender Dosierung nach Desensibilisierungsprotokoll erneut und ohne Auffälligkeiten gegeben [933]. Sorafenib wurde in drei Fällen dauerhaft beendet [935], [936], [937]. Afatinib konnte erfolgreich durch Erlotinib ersetzt werden [949]. Ein durch Vemurafenib ausgelöstes DRESS kann sich offensichtlich zurückbilden, obwohl das auslösende Medikament in voller Dosis weitergegeben wird [950]. In einem Fall trat bei Re-Challenge von Vemurafenib hingegen dreimal erneut mit einem DRESS reagiert [951]. Berichtet sind unauffällige Re-Expositionen mit reduzierter Dosis [952]. Wechsel zu Dabrafenib/Trametinib ohne Rezidiv der Arzneimittelreaktion sind beschrieben [925], [953], [954] ebenso wie Fälle mit sich schnell entwickelndem Rezidiv nach Wechsel auf Dabrafenib [927], [955].

8.6.2.3 Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

Bei einer AGEP entwickeln Patient*innen überwiegend innerhalb von 48 Stunden nach Arzneimittelgabe ein typisches Exanthem aus stecknadelkopfgroßen Pusteln auf flächigem Erythem, welches sich ausgehend von den großen Flexuren (axillär, inguinal und submammär) innerhalb weniger Stunden auf Extremitäten und Rumpf ausbreitet. Juckreiz und Brennen sind möglich [956]. Eine Schleimhautbeteiligung wird bei 20 % - 25 % der Patient*innen berichtet, ist jedoch zumeist limitiert auf eine Schleimhautregion (vor allem oral) [957]. Als Zeichen der systemischen Entzündung kommt es in der Akutphase zu Fieber, Leukozytose insbesondere Neutrophilie, erhöhten Entzündungswerten im Serum (C-reaktives Protein) und Hypokalzämie [958]. Innere Organe können in knapp einem Fünftel der Fälle mit Lymphadenopathie, hepatozellulärer Dysfunktion und Cholestase aber auch Nephritis oder respiratorischen Störungen mitbetroffen sein. Mit einer Inzidenz von 1 - 5 Fällen auf eine Million Einwohner pro Jahr ist die AGEP selten, die Dunkelziffer dürfte jedoch höher liegen [959], [960], [956], [961], [962]. Die EuroSCAR Studiengruppe veröffentlichte einen standardisierten AGEP-Validierungsscore [961]. Der Verlauf der AGEP ist in der Regel mild, selten schwer und in 5 % letal verlaufend [956], [963]. Die Hautveränderungen und Symptome sind nach Absetzen des Auslösers spontan innerhalb weniger Tage rückläufig. Beim Abklingen entsteht kurzzeitig eine collerette-artige Schuppung in den Arealen vorheriger Pusteln [956], [961].

Zum Ausschluss eines erregerbedingten Geschehens sollten mikrobiologische Pustelabstriche erfolgen. Histopathologisch zeigen sich spongiforme Pusteln, ein Ödem im Stratum papillare und ein oberflächliches Infiltrat aus Neutrophilen und Eosinophilen. Histopathologisch kann die AGEP nicht von einer eruptiven pustulösen Psoriasis abgegrenzt werden.

Die AGEP basiert auf einer T-Zell-bezogenen sterilen neutrophilen Entzündungsantwort (Typ IVd Reaktion). Dabei scheinen CXCL8/IL-8 durch die Rekrutierung von Neutrophilen eine zentrale Rolle zu spielen [964], [965], [966], [967], [968].

Die Sensitivität eines Epikutantests nach vollständiger Abheilung nach klinisch-anamnestisch nicht eindeutig zu identifizierenden Arzneimittelauslöser liegt bei ca. 58 %. Bei positivem Ergebnis entwickeln sich im Testareal kleine Pusteln [969], [970].

Die weitaus häufigsten Auslöser sind systemische Antiinfektiva, insbesondere Betalaktamantibiotika und Makrolide. Tumorthapien sind sehr selten als Auslöser beschrieben, dabei sind es Einzelfälle verschiedenster Substanzklassen: Chemotherapien (Paclitaxel, Docetaxel, Bleomycin, Carboplatin), Tyrosinkinase-Inhibitoren (Imatinib, Gefitinib, Erlotinib, Vemurafenib, Lapatinib, Sorafenib, Vismodegib), und Antikörper (Rituximab, Cetuximab, Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab und Atezolizumab) [971]. Zum Zeitpunkt des Beginns der AGEF waren in diesen Fällen oft zusätzlich Infektionen, rheumatische muskuloskelettale oder autoimmune Erkrankungen als Triggerfaktoren für die AGEF sowie Ursache für den letalen Verlauf beschrieben (je ein Fall mit Gefitinib und Sorafenib mit tödlichen Verläufen bei stark fortgeschrittenem Krebsleiden und gleichzeitiger Pneumonie und Sepsis). Bevor bei einer AGEF eine medikamentöse Tumorthapie als Auslöser in Betracht gezogen wird, müssen andere wesentlich wahrscheinlichere Ursachen insbesondere Antibiotika ausgeschlossen werden.

Therapeutisch entscheidend ist das Absetzen des auslösenden Agens. Die Erkrankung verläuft dann selbstlimitierend unterstützt durch eine symptomatische Therapie mit Antipyretika und topischen Desinfektiva in der Akutphase sowie rehydrierenden Externa im Stadium der Desquamation. Es gibt keine Evidenz für die Gabe systemischer Glukokortikoide [961], [962]. Ob eine auslösende Tumorthapie nach Abheilung der Symptome wiedergegeben werden kann, ist abhängig vom Verlauf, der medizinischen Notwendigkeit und dem Vorhandensein von Alternativen.

8.6.2.4 Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)

Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) (zusammengefasst als „Epidermale Nekrolyse“ (EN)) sind sehr seltene schwere Haut- und Schleimhautreaktionen, die sich in ihrem Schweregrad unterscheiden, nicht aber in ihrer Ätiologie [972]. Die Inzidenz für EN liegt bei circa ein Fall pro eine Million Einwohner*innen pro Jahr, die Letalität für SJS bei 13 %, für SJS/TEN-Übergangsform bei 43 % und für TEN sogar bei 49 % [973]. Nach einer infektiähnlichen Prodromalphase entwickeln sich schnell konfluierende und generalisierende, schmerzhafte oder brennende, erythematöse, kokarden-ähnliche Maculae in symmetrischer Verteilung mit nachfolgender Epidermolyse, wobei dann ein positives Nikolski-Zeichen (Ablösung der Haut auf Schiebedruck) auszulösen ist. Eine deutliche erosive Schleimhautbeteiligung tritt in über 90 % der Fälle auf. Der Progress der Hautreaktion stagniert in der Regel nach etwa acht Tagen und die Reepithelisierung ist nach circa zwei bis drei Wochen weitgehend abgeschlossen.

Histologisch finden sich neben einer vakuolären Degeneration der epidermo-dermalen Junktionszone zahlreiche Keratinozytennekrosen [974], [975]. Im Verlauf, kommt es zur flächenhaften Epidermisnekrose mit subepidermaler Ablösung. Der korbgeflechtartige Aufbau des Stratum corneum bleibt erhalten. In der oberflächlichen Dermis zeigt sich ein spärliches bis moderates lymphozytäres Infiltrat.

Pathogenetisch wird angenommen, dass die Keratinozytennekrosen das Ergebnis eines apoptotischen Prozesses sind, der durch eine von CD8+-T-Zellen und natürlichen Killerzellen vermittelte, zytotoxische Reaktion induziert wird. Diese wird verstärkt durch die Freisetzung von Zytokinen, in erster Linie durch das zytolytische Protein Granulysin [976], [977].

Dreiviertel der Fälle sind auf Medikamente zurückzuführen, die erstmalig verabreicht wurden, im Kontext medikamentöser Tumortherapien sind das Einzelfälle unter Immuncheckpoint-Inhibitoren und zu Afatinib, Erlotinib, Cetuximab, Panitumumab, Vandetanib, Gefitinib, Sorafenib und Sunitinib, Bortezomib und Adalimumab. EN wurden auch bei Kombination aus EGFR-Inhibitor, Radiotherapie und Chemotherapeutika ausgelöst, ohne dass eine sichere Zuordnung erfolgte.

Die Reaktion setzt typischerweise vier Tage bis vier Wochen (seltener bis acht Wochen) nach Einnahmebeginn ein [957], [978], [963], [979]. In einer Analyse von insgesamt 4.150 Fallmeldungen am Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh) in Freiburg i.Br. konnten im Zeitraum von 16 Jahren vier Fälle von EN identifiziert werden (zwei Fälle durch Vemurafenib und je ein Fall durch Afatinib und Pembrolizumab) [885].

Die Minor-Variante, das Erythema exsudativum multiforme (EEM) wird meist nicht durch Medikamente, sondern durch Infekte (v.a. Herpes simplex-Virus und Mycoplasma pneumoniae) ausgelöst, d.h. sie stellen eher infektassoziierte Exantheme oder aber multiforme-artige Arzneimittellexantheme dar.

Es existieren keine standardisierten Testverfahren. Unterstützung bei der Diagnostik und Therapie dieser potenziell lebensbedrohlichen Krankheitsentitäten kann vom Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh) an der Universitätsklinik für Dermatologie Freiburg eingeholt werden.

Das auslösende Agens ist in jedem Fall abzusetzen. Eine Re-Exposition kann tödlich verlaufen und ist zu vermeiden. Für die systemische Therapie der schwerer verlaufenden SJS/TEN-Erkrankungen besteht weiterhin Unklarheit. Aufgrund fehlender hochqualitativer Therapiestudien und teilweise widersprüchlicher Ergebnisse können aktuell keine eindeutigen Empfehlungen für eine immunmodulierende Therapie gegeben werden. Einem raschen immunsuppressiven Effekt steht prinzipiell ein erhöhtes Infektionsrisiko gegenüber. Vor allem für den kurzzeitigen Einsatz von Ciclosporin mehren sich Hinweise, dass dieses das Fortschreiten der Hautablösung stoppen und die Letalität von SJS/TEN senken kann [980].

8.6.2.5

Toxische Erytheme unter Chemotherapie (TEC)

Toxische Erytheme unter Chemotherapie (TEC) umfassen nichtallergische Exantheme, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Gabe verschiedener Chemotherapeutika auftreten können [981], [982]. Klinisch zeigen sich erythematöse Maculae, Papeln oder Plaques mit Ödembildung vorrangig an mechanisch belasteten Arealen wie Händen und Füßen (Hand-Fuß-Syndrom) sowie Intertrigines [981], [983]. Die Hauterscheinungen gehen charakteristischerweise mit Dysästhesien, Pruritus oder Schmerzen einher. In ausgeprägten Fällen wurde auch Blasenbildung / Epidermolyse beobachtet [984]. Die Hautläsionen sind im Intervall zwischen den Chemotherapiezyklen oftmals selbstlimitierend und heilen unter Abschuppung mit residualen postinflammatorischen Hyperpigmentierungen ab [981], [985].

TEC manifestieren sich klinisch innerhalb weniger Tage bis circa drei Wochen nach Gabe von Chemotherapeutika. In der Literatur häufiger beschrieben sind TEC im Zusammenhang mit der Gabe von Pyrimidinanaloga (Cytarabin, 5-Fluorouracil, Capecitabin), Anthracyclinen (Doxorubicin), Taxanen (Docetaxel, Paclitaxel) und Methotrexat [981], [985], [986], [987], [988].

Eine Diagnose wird aufgrund der Klinik und des zeitlichen Auftretens nach Applikation eines Chemotherapeutikums gestellt [981]. Zur Bestätigung kann eine Hautbiopsie zur histologischen Untersuchung entnommen werden, in der sich eine vakuoläre Degeneration der basalen Epidermis mit atypischen und apoptotischen Keratinozyten, Mitosen, sowie dermalem Ödem zeigen kann. Vereinzelt wird auch das Auftreten einer ekkrinen squamösen Syringometaplasie als reaktive Proliferation duktaler Schweißdrüsenzellen beschrieben [989].

TEC entstehen vermutlich durch toxische Wirkung von Chemotherapeutika auf Epidermis und Akrosyngien, einhergehend mit der Freisetzung von Granulysin und anderer zytotoxischer Substanzen durch natürliche Killerzellen [981], [990].

Die Therapie ist in der Regel symptomatisch und umfasst Emollientien sowie topische Glukokortikoide. Als weitere Behandlungsmöglichkeiten werden die Gabe von Celecoxib, Pyridoxin und Pentoxifyllin beschrieben. Vermeidung mechanischer Belastung und Kühlung ist sinnvoll. Der Einsatz oraler Glukokortikoide oder IVIG ist in schweren Fällen beschrieben [981], [991].

Die TEC kann bei erneuter Gabe des auslösenden Medikaments erneut, gegebenenfalls in stärkerer Intensität, auftreten. Daher ist im Vorfeld eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung besonders wichtig.

8.6.2.6 **Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE; ehemals: Baboon syndrome)**

Ursprünglich wurde das Krankheitsbild als „Baboon (=Pavian)-Syndrom“ als am Gesäß lokalisierte fixe Arzneimittelreaktion beschrieben [992], [993], mit „Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE)“ erfolgte die nicht-stigmatisierende Umbenennung der Arzneimittelreaktion mit glutealer und flexuraler Betonung. Männer scheinen häufiger als Frauen betroffen zu sein [898].

Das klinische Bild des SDRIFE in Form einer ausgedehnten (sub)akuten Dermatitis mit oft tiefroten flächigen Erythemen oder Plaques des Gesäßes, der Genitalien, Leisten- und Axillarregion in zeitlichem Zusammenhang mit der Tumorthherapie ist wegweisend für die Diagnose. Klinisch ähnlich jedoch abzugrenzen sind die toxischen Erytheme unter Chemotherapie (TEC, „toxic erythema of chemotherapy“, s.o.) [993]. Vereinzelt wird das SDRIFE auch als eine extreme intertriginöse Variante einer unilokulären fixen Arzneimittelreaktion (FDE, s.u.) mit deren Maximalvariante einer generalisierten, unter Umständen multilokulären, bullösen fixen Arzneimittelreaktion (GBFDE; s.u.) gesehen [994]. Mittels positivem Epikutantest kann der Kausalitätsnachweis erbracht werden [898]. Die Histologie ist unspezifisch und variabel. In der Regel findet sich ein superfizielles perivaskuläres Infiltrat mononukleärer Zellen.

Typische Auslöser sind Hydroxyurea, jodhaltige Kontrastmittel, Chemotherapeutika und monoklonale Antikörper wie z.B. Infliximab [995], [996], [997]. Ebenfalls beschrieben ist SDRIFE auf den EGFR-Antagonisten Gefitinib [900].

Pathophysiologisch besteht Evidenz für eine CD4-T-Zell- und Makrophagen-Infiltration sowie erhöhte Expression von CD26P-Selectin in Endothelien und Keratinozyten, was Th1-Helferzellen an den Ort der Inflammation rekrutiert (Typ IVa). Es wird aber auch eine Typ IVc-Reaktion mit CD4- und zytotoxischen CD8-T-Zellen diskutiert [998].

Die Therapie umfasst, neben dem Absetzen des auslösenden Tumortheraeutikums, symptomatisch die topische und ggf. in schweren Fällen systemische Anwendung von Glukokortikoiden.

8.6.2.7 **Fixe Arzneimittelreaktion (FDE)/generalisierte bullöse fixe Arzneimittelreaktion (GBFDE)**

Die fixe Arzneimittelreaktion (FDE) ist dadurch gekennzeichnet, dass wiederholte Expositionen mit einem bestimmten Arzneimittel zu umschriebenen entzündlichen Veränderungen an der jeweils gleichen Stelle der Haut und hautnahen Schleimhäuten führt [994]. Die typische Morphologie der FDE ist ein einzelner, gut abgrenzbarer erythematöser bis violetter, runder bis ovaler Fleck mit einem düsteren Zentrum. Die generalisierte bullöse fixe Arzneimittelreaktion (GBFDE) ist definiert durch typische FDE-Läsionen sowie bisweilen Blasen und Erosionen, die mindestens 10 % der Körperoberfläche und mindestens drei von sechs verschiedenen Körperarealen betreffen (insbesondere Kopf und Hals, vorderer Rumpf, Rücken, obere Extremitäten, untere Extremitäten und Genitalien). Differenzialdiagnostisch ist die GBFDE in erster Linie von dem Stevens-Johnson-Syndrom (SJS; s.o.) und der toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN; s.o.) abzugrenzen.

Aktuell zu den häufigsten Auslösern gehören Analgetika (nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und Paracetamol) und Antibiotika (führend Cotrimoxazol) [999]. Es finden sich drei Fallberichte mit FDE (n = 2) bzw. (G)BFDE (n = 1) nach Anwendung der Chemotherapeutika Paclitaxel [901], [902] und Capecitabin [903] beschrieben.

Die Diagnose der FDE kann oft aufgrund des klinischen Bildes und der Anamnese eines Rezidivs nach wiederholter Arzneimittelexposition gestellt werden [994], [999]. Neben dem Epikutantest, vorzugsweise in loco (Epikutantest im zuvor betroffenen Hautareal), ist der Goldstandard für den Kausalitätsnachweis der Provokationstest mit dem verdächtigen Arzneimittel.

Die Therapie umfasst allgemein unterstützende Maßnahmen, topische und/oder systemische Glukokortikoide wie ggf. auch orale Antihistaminika und seit kurzem auch Ciclosporin [994], [999]. Die wichtigste Therapie besteht jedoch darin, das auslösende Arzneimittel abzusetzen und zukünftig zu vermeiden.

8.6.2.8 **Medikamenteninduzierte Photodermatitis**

Ultraviolette (UV) Reaktivierungsreaktionen in der Haut werden primär nach Verabreichung von Chemotherapeutika, Immuncheckpoint-Inhibitoren und zielgerichteten Therapien, aber auch Antibiotika und anderen Medikamenten beobachtet [1000], [1001], [1002]. Sie führen vielfach zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität betroffener Patient*innen.

Bei der Medikamenten-induzierten Photodermatitis lassen sich phototoxische von photoallergischen Reaktionsmustern abgrenzen [1003], [1002].

Phototoxische Reaktionen sind im Allgemeinen deutlich häufiger als photoallergische Reaktionen und sind von der kumulativen Medikamenten- und UV-Dosis abhängig, ab der eine individuelle Reaktionsschwelle überschritten wird [1004]. Pathophysiologisch wird eine akute Entzündung über die Freisetzung freier Radikale und reaktiver Sauerstoffspezies induziert, die an UV-exponierten Hautarealen innerhalb von 12 - 24 Stunden (früh) bzw. 24 - 120 Stunden (spät) zu erythematösen Hauterscheinungen

führt. Die Reaktion imponiert vielfach klinisch wie eine Dermatitis solaris und geht mit Brennen und Juckreiz, sowie in ausgeprägten Fällen mit Blasenbildung und Ödemen einher [1000]. Histologisch finden sich Dyskeratosen mit Keratinozytennekrosen und dermale Ödeme. Die Rückbildung phototoxischer Reaktionen nach UV-Karenz erfolgt über mehrere Tage und heilt teils unter Hinterlassung postinflammatorischer Hyperpigmentierungen und Teleangiektasien ab [1005], [1000].

Im Gegensatz dazu basieren photoallergische Reaktionen auf durch UV induzierte Strukturveränderungen eines Arzneimittels, wodurch dieses zum Photoallergen wird. Das klinische Bild zeigt immunologisch eine T-Zell-vermittelte Reaktion, die dosisunabhängig auftreten kann [1000], [1002]. Es werden ekzematöse Hautveränderungen in UV-exponierten Arealen beobachtet, die im Gegensatz zu phototoxischen Reaktionen nicht streng auf den Ort der UV-Einwirkung begrenzt sind und mit starkem Juckreiz einhergehen. Das Auftreten der Effloreszenzen erfolgt zudem verzögert mit Befundprogredienz innerhalb von 24 - 48 Stunden (Crescendo-Muster) und anschließender Rückbildung der Symptome innerhalb weniger Tage [1000], [913].

Antineoplastische Medikamente stellen mit 12 % eine der fünf häufigsten Medikamentenklassen dar, die mit einer erhöhten Photosensitivität in Verbindung gebracht werden. Als Auslöser beschrieben sind in der Literatur unter anderem Chemotherapeutika (Alkylanzien, Anti-Metabolite, Taxane, Antrazykline), Topoisomerase-Inhibitoren sowie monoklonale Antikörper und Kinase-Inhibitoren (insbesondere der BRAF-Inhibitor Vemurafenib) [1000], [1002].

Diagnostisch entscheidend ist eine detaillierte Anamnese sowie gegebenenfalls die Bestimmung der minimalen Erythemdosis (MED) als ein Maß für die Toleranzschwelle der Haut gegenüber UVA- und UVB-Strahlung vor und nach Beendigung/Pausierung der Behandlung, Photoepikutant-Testung und bioptische Sicherung [1000]. Zudem ist die Identifikation und Berücksichtigung von Co-Medikation mit potenziell phototoxischem bzw. photosensibilisierendem Potential klinisch herausfordernd und zu berücksichtigen.

Eine Therapie besteht aus Meidung auslösender Faktoren (Dosisreduktion/Pause/Beendigung Medikament und Meidung/Schutz UV-Exposition). Weiterhin kommen symptomatisch kühlende Emollientien zum Einsatz, sowie topische und interne Glukokortikoide, nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) und Antihistaminika [1006], [1003].

8.6.2.9

Psoriasiforme Dermatitis

Psoriasiforme Dermatitis sind unter Therapie mit PD1/PD-L1-Inhibitoren kasuistisch beschrieben [1007], [1008], [1009], [1010] und treten entweder de novo oder als Reaktivierung einer vorbestehenden Psoriasis auf. Das klinische Erscheinungsbild entspricht der Psoriasis und die Diagnosestellung gelingt meist klinisch. Die psoriatischen Hauterscheinungen manifestieren sich vielfach später als andere durch Immuncheckpoint-Inhibitoren auftretende Hauttoxizitäten, nämlich frühestens 12 Wochen nach Initiierung einer ICI-Therapie [904].

Die Therapie erfolgt ähnlich der klassischen Plaque-Psoriasis mit topischen Glukokortikoiden und/oder Vitamin D-Analoga [1011]. Die Tumorthherapie kann in der Regel weitergeführt werden. In therapieresistenten Fällen stehen MTX, Acitretin, Apremilast oder Biologika zur Verfügung [905], [904], [1011]. Eine UV-Therapie

(Schmalspektrum UV-B) kann hilfreich sein; der Nutzen ist aber vor dem Hintergrund einer möglichen photoinduzierten Karzinogenese abzuwägen [1011].

8.6.2.10 Flagellanten-Dermatitis

Die Flagellanten-Dermatitis ist ein seltenes Erkrankungsbild der Haut, das durch pruriginöse, meist linear angeordnete Papeln mit nachfolgender Tendenz zu postinflammatorischer Hyperpigmentierung charakterisiert ist [906], [1012]. Das Auftreten wurde nach Gabe von Bleomycin beobachtet [907], [908], aber in Einzelfällen auch im Zusammenhang mit der Verabreichung von Docetaxel, Doxorubicin [909], [910], Trastuzumab [911], Bendamustin [912] und Cisplatin [1013]. Die Diagnose erfolgt klinisch; Gewebebiopsien zur Diagnosesicherung sind meist verzichtbar [1014].

Ursächlich werden eine lokalisierte Akkumulation und Toxizität der Substanzen in der Haut angenommen. Die Bleomycin-assoziierte Toxizität zeigt sich vorwiegend an Lunge und Haut, da in diesen Geweben die Konzentration der humanen Bleomycin-Hydrolase, welches Bleomycin inaktiviert, besonders niedrig ist [906], [1012].

Therapeutisch werden topische oder systemische Glukokortikoiden sowie Antihistaminika eingesetzt. Über die Möglichkeit langanhaltender postinflammatorischer Hyperpigmentierungen ist aufzuklären. Über das Absetzen des auslösenden Chemotherapeutikums ist nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung zu entscheiden [906].

9 Neurotoxizität

Auror*innen: Dr. Pia Heußner, Michael Höckel, **Prof. Dr. Berit Jordan**, Prof. Dr. Karin Jordan, Dr. Petra Klose, **Prof. Dr. Mirjam Renovanz**, Prof. Dr. Oliver Rick, Prof. Dr. Roman Rolke, Dr. Tilman Schöning, PD Dr. Florian Strasser, **Prof. Dr. Dorothee Wiewrodt**, PD Dr. Stefan Wirz

9.1 Zentrale Neurotoxizität

Im Gegensatz zur peripheren Neurotoxizität sind die Daten zur zentralen Neurotoxizität spärlich. Neurotoxische Effekte am zentralen Nervensystem (ZNS) umfassen in erster Linie Schädigungen der Hirnnerven, insbesondere die Ototoxizität, aber auch die Myelopathie des Rückenmarks und Läsionen strategisch funktionell wichtiger Areale im Gehirn. Das Ausmaß der zentralen Neurotoxizität ist in erster Linie abhängig von der Dosis der antineoplastischen Substanzen und deren Verabreichungsmodus. Dabei werden akute zeitlich begrenzte Episoden von schweren chronischen Folgeerkrankungen unterschieden [1015]. Nachfolgend werden typische klinische Phänomene mit ihren wirkstoffspezifischen Auslösern, die klinischen Charakteristika im Zusammenhang zur Diagnostik, vordergründig jedoch Daten zur Inzidenz und Risikofaktoren sowie Maßnahmen zur Prävention und Therapie dargestellt. Das sogenannte "Oncobrain" oder "Chemobrain" als Symptomkomplex ist aufgrund mehrerer sich mitunter überlagernder und potenzierender Schädigungsmechanismen nicht Bestandteil dieser Leitlinie [1016], [1017]

9.1.1 Ototoxizität

Die Ototoxizität kann auf die Schädigung cochleärer Neurone zurückgeführt werden. Cisplatin gilt als eine der am stärksten ototoxischen Substanzen, die von den basalen Anteilen beginnende irreversible Schäden an den äußeren Haarzellen der Cochlea sowie des vaskularisierten Epithels verursacht [1018]. Diese Schädigung kann zu einem beidseitigen sensorineuralen Hörverlust bei 20 % – 75 % (im Mittel 43 %) der behandelten Patient*innen führen [1019], [1020], [1021], [1022], [1023]. Typischerweise betrifft ein Cisplatin-induzierter Hörverlust somit insbesondere initial höhere Frequenzbereiche. Cisplatin kann aber auch apikalere Cochleaanteile und damit eher den niedrigen Frequenzbereich schädigen, was die Sprachwahrnehmung beeinträchtigen kann. Eine Arbeit einer südafrikanischen Arbeitsgruppe lokalisierte die Cisplatin-induzierte Schädigung deutlich über den hohen Grenzbereich der Frequenzen hinaus (11 - 20 kHz) [1024].

Die meisten Patient*innen berichten Tinnitus ähnliche Symptome während der Cisplatin-basierten Chemotherapie. Etwa 40 - 80 % der Patient*innen im Survivorship haben auch 4 - 10 Jahre nach der Behandlung weiterhin Beschwerden, 18 % sogar schwerwiegende bis hin zur Taubheit [1025], [1026], [1027]. Bei alleinig mit Carboplatin behandelten Patient*innen weisen etwa 5 - 13 % ototoxische Beschwerden auf [1022]. Vincaalkaloide sind in viel geringerem Maß ototoxisch, Oxaliplatin wie auch BCNU verursachen sehr selten eine Ototoxizität [1028], [1029].

9.1.1.1 Risikofaktoren der Ototoxizität

Als Risikofaktoren der Ototoxizität gelten:

- eine hohe kumulative Cisplatin-Dosis [1027], [1030],
- das Applikationsintervall (eine hohe Einzeldosis von Cisplatin 100 mg/m² über fünf Tage ist weniger toxisch als über drei Tage) (ESMO Empfehlung I, A),
- junges Alter (insbesondere unter fünf Jahren) [1031], [1032], [1033], [1034],
- die gleichzeitige Anwendung anderer ototoxischer Arzneimittel (z. B. Aminoglykoside und Schleifendiuretika [1035] oder auch die Kombination von Vincristin und Cisplatin [1022], [1033],
- eine vorausgegangene oder begleitende Strahlentherapie an der Cochlea oder dem N. vestibulocochlearis (Cave: differenzialdiagnostisch Otitis media bei paralleler Bestrahlung),
- eine vorbestehende Hörminderung,
- Niereninsuffizienz und
- spezifische genetische Varianten (z. B. Glutathion-S-Transferase-Genotypen und Varianten von WFS1) [1019], [1026], [1036], [1037], z.B. TXNRD1 und WNT8A [1038]

9.1.1.2 Beurteilung/Diagnose

9.1	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Zur Beurteilung einer möglichen Ototoxizität soll bei Patient*innen, die eine cisplatinbasierte Chemotherapie erhalten, vor Start der Therapie und bei Auftreten subjektiver Beschwerden eine Tonaudiometrie mit dem Frequenzspektrums 500 – 8.000 Hz erfolgen.	
Level of Evidence 4	[1039], [1025], [1040], [1034]	
	Starker Konsens	

Vor Therapiebeginn mit Cisplatin ist im Rahmen der ausführlichen Anamnese auch die berufliche Tätigkeit unter dem Aspekt der Hörfähigkeit zu beleuchten. Insbesondere wenn hierbei eine Gefährdung der Erwerbstätigkeit bei potenzieller Hörschädigung anzunehmen ist, muss die weitere Behandlungsplanung besonders sorgfältig abgewogen werden. Während der Behandlung sind die Patient*innen für erste Anzeichen einer Hörminderung zu sensibilisieren, die häufig im Alltag, z.B. beim Telefonieren oder bei Störgeräuschen (Unterhaltung mehrerer Personen) bemerkt werden.

Neben der Baseline-Beurteilung vor der Therapie und im Verlauf ist die Durchführung einer Tonaudiometrie auch nach Abschluss der Therapie sinnvoll [1025], [1034]. Diese Empfehlung basiert in erster Linie auf Patienten mit Hodenkarzinomen, da fast alle Studien in dieser Patientenpopulation durchgeführt wurden. Kontrollen bis zu fünf Jahren nach Abschluss der Behandlung sind im Rahmen der Survivorships sinnvoll [1041].

Es stehen mehrere Scores zur Bewertung der Ototoxizität zur Verfügung, wie z.B. das Brock [1042], ASHA (American Speech-Language-Hearing Association) [1043], Muenster [1044], Chang [1045], National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), SIOP Boston International Society of Pediatric Oncology/Boston Ototoxicity Scale und TUNE Grading System [1046], [1031], [1047]. Für Erwachsene wird häufig der TUNE-Score verwendet, aber auch der NCI-CTCAE. Die Graduierung der Ototoxizitäts-Skala weicht mitunter beträchtlich zwischen den Scores ab [1048]. Eine klare präferentielle Empfehlung kann nicht abgegeben werden; der ASHA-Score scheint das Hörproblem jedoch zu überschätzen und wird in Expert*innenkreisen eher nicht zur Beurteilung der Ototoxizität herangezogen [1026].

9.1.1.3 Prävention der Ototoxizität

9.2	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence 1	Es besteht keine wirksame medikamentöse Prophylaxe der Chemotherapie-induzierten Ototoxizität bei Erwachsenen.	
	[1032], [1049], [1050], [1051], [1052], [1053], [1054], [1055], [1056], [1057], [1058], [1059], [1060], [1061], [1062], [1063], [1064], [1065], [1066], [1067], [1068], [1069], [1070], [1071], [1072], [1073], [1074]	
	Starker Konsens	

9.3	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence 4	Es sind keine ausreichend validierten pharmakogenomischen Tests in der klinischen Routine zur Identifikation potenzieller Risikopatient*innen für ototoxische Nebenwirkungen verfügbar.	
	[1075]	
	Starker Konsens	

Standardisierte medikamentöse prophylaktische Maßnahmen stehen für die Ototoxizität bisher nicht zur Verfügung. Somit hat die Früherkennung höchste Priorität.

Die [Tabelle 62](#) gibt einen Überblick über die untersuchten Substanzen, die sich in der Prävention der Ototoxizität als nicht effektiv herausgestellt haben.

Die Gabe von Natriumthiosulfat zu Cisplatin führte bei Kindern mit lokalisiertem Hepatoblastom zu einer geringeren Inzidenz von Cisplatin-induziertem Hörverlust ohne das Überleben dabei zu beeinträchtigen [1069]. Eine zweite Phase-III-Studie ebenfalls an Kindern bestätigte diesen präventiven Effekt [1070], bildete aber eine niedrigere Überlebensrate in der Subgruppe der Patient*innen mit disseminierter Erkrankung ab. Eine Metaanalyse der genannten Studien zeigte unter Einschluss einer

dritten Studie mit Erwachsenen einen Effekt von Natriumthiosulfat ohne negative Auswirkungen auf die Tumorprognose, indizierte jedoch weitere umfangreichere Studien aufgrund eines zu breiten Konfidenzintervalls [\[1068\]](#). In der ESMO-Leitlinie wird auch bei Erwachsenen Natriumthiosulfat derzeit als Standardprävention bei platinhaltiger Chemotherapie nicht empfohlen [\[1034\]](#).

Zur Prävention der Cisplatin-Ototoxizität wird keine der folgenden Substanzen empfohlen: Amifostin, Aspirin, Curcumin, D- oder L-Methionin, Glutathionethylester, Alpha-Liponsäure, Methylthiobenzoessäure, Tiopronin, Melatonin, N-Acetylcystein, intratympanale Dexamethason-Gabe, Pantoprazol, Resveratrol, Vitamin E, werden zur Vorbeugung der Cisplatin-Ototoxizität empfohlen. Die diesbezüglichen Studien zeigten keinen Effekt oder waren in der Konzeption qualitativ nicht ausreichend [\[1040\]](#).

Tabelle 62: Präventionsstudien zur Ototoxizität ohne Erfolg

Intervention	Antineoplastische Therapie	Literatur
N-Acetylcystein intratympanal	Cisplatin	Riga, Chelis et al. 2013 [1061] Yoo, Hamilton et al. 2014 [1062] Sarafraz, Ahmadi et al. 2018 [1063] Wang, Chen et al. 2022 [1064]
Kryotherapie	Cisplatin	Péus, Sellathurai et al. 2022 [1066]
Dexamethason intratympanal	Cisplatin	Moreno and Belinchon 2022 [1071]
Dexamethason intratympanal	Cisplatin	Marshak, Steiner et al. 2014 [1072]
Anwendung von Bio-g Gallensäure basierten Bereitstellungsformen	Review	Foster, Ionescu et al. 2021 [1049]
Amifostin	Cisplatin	Komaki, Lee et al. 2004 [1050] Marina, Chang et al. 2005 [1051] Gallegos-Castorena, Martínez-Avalos et al. 2007 [1052] Fouladi, Chintagumpala et al. 2008 [1053] Katzenstein, Chang et al. 2009 [1054] Gurney, Bass et al. 2014 [1055] van As, van den Berg et al. 2016 [1032]

Intervention	Antineoplastische Therapie	Literatur
Vitamin E	Cisplatin	Villani, Zucchella et al. 2016 [1056]
Diethyldithiocarbamat	Cisplatin (+ 5-FU)	Paredes, Hong et al. 1988 [1057] Gandara, Nahhas et al. 1995 [1060]
Disulfiram	Cisplatin	Verma, Stewart et al. 1990 [1058]

Tabelle 63: Präventionsstudien (Kinder) mit Natrium Thiosulfat

Intervention	Antineoplastische Therapie	Literatur
Natrium Thiosulfat	Cisplatin	Orgel, Villaluna et al. 2022 [1067]
Natrium Thiosulfat	Cisplatin, Metaanalyse	Chen, Huang et al. 2021 [1068]
Natrium Thiosulfat	Cisplatin	Brock, Maibach et al. 2018 [1069]
Natrium Thiosulfat	Cisplatin	Freyer, Chen et al. 2017 [1070]

9.1.1.4**Behandlung der Ototoxizität**

Eine kausale Behandlung nach ototoxischer Schädigung existiert nicht. Patient*innen können von Hörgeräten und weiteren Hilfsmitteln (z.B. Hörtrainer, Telefonverstärker) profitieren. Cochlea-Implantate bei Patient*innen mit hochgradigem Hörverlust, die nicht von Hörgeräten profitieren können, können hilfreich sein [\[1031\]](#).

Neben der Hörverminderung leiden Patient*innen häufig an einem kontinuierlichen Tinnitus, dessen Prognose individuell nicht vorhersehbar ist. Für Patient*innen mit Tinnitus können kognitive Verhaltensstrategien angeboten werden [\[1076\]](#). Folgende Patient*inneninformationen können für Patient*innen hilfreich sein ([Tabelle 64](#))

Tabelle 64: Patient*inneninformation: Tinnitus Prävention und Therapie

Patienteninformation: Tinnitus Prävention und Therapie
Absolute Stille führt leicht zur Konzentration auf den Tinnitus und verstärkt diesen damit subjektiv.
Vermeidung von lauter oder lärmintensiver Umgebung/Veranstaltungen, z. B. Konzerte, Sportveranstaltungen, Gedränge in Einkaufszentren und Bahnhöfen
Vermeidung lärmender Maschinen, z. B. Rasenmähern, Föhn
Benutzen von Ohrenschutz (Ohrenstöpsel, Kopfhörer, Ohrenschützer), um das Lärmniveau zu senken.
akustische Ablenkung (z. B. leise, rhythmische Musik hören)
Zum Einschlafen leise beruhigende Musik hören.
Entspannungstechniken einüben, Biofeedback, Muskelentspannung, sanfte Kopfmassage
Teilhabe an Tinnitus-Selbsthilfegruppen
modifiziert nach Jordan et al. 2020 [1034]

9.1.1.5**Sonstige Neurotoxizität an Hirnnerven**

Neben der Ototoxizität kommt es insbesondere zu toxischen Optikusneuropathien in seltenen Fällen, die neben der platinbasierten (Cisplatin) Chemotherapie auch bei der Behandlung mit Crizotinib, Docetaxel, Paclitaxel, Imatinib und Vincristin (Beispiele) auftreten. Eine weitere Vertiefung ist nicht Inhalt dieser Leitlinie.

9.1.2**Enzephalopathie**

Der Begriff der Enzephalopathie wird zur Beschreibung einer globalen zerebralen Funktionsstörung angewandt, die nicht einer primären strukturellen Hirnerkrankung zuzuschreiben ist. Dabei ist der Begriff der Enzephalopathie hinsichtlich der subsummierenden klinischen Merkmale und auslösenden Ätiologie breit und unspezifisch. Die vorliegende Leitlinie fokussiert sich primär auf die akute Enzephalopathie und lässt chronische Enzephalopathien, wie z. B. dementielle Entwicklungen, außer Acht.

9.1.2.1**Klinisches Erscheinungsbild und Diagnostik der akuten Enzephalopathie**

Häufige Symptome einer Enzephalopathie sind die Bewusstseinsstörung, epileptische Anfälle und Kopfschmerzen. Zu den klinischen Merkmalen der akuten Enzephalopathie gehören qualitative Bewusstseinsstörungen (beginnend mit eingeschränkter Aufmerksamkeit, veränderter Wahrnehmung von Reizen bis hin zu einem Delir mit psychotischen Symptomen). Quantitative Bewusstseinsstörungen (von Schläfrigkeit bis zum Koma reichend) können neben Affektveränderungen (Apathie,

Angst, Unruhe) vergesellschaftet sein. In der Regel klingen die Symptome innerhalb von Tagen bis Wochen vollständig ab.

Eine akute Enzephalopathie kann auch fokale Anzeichen wie Paresen, Sprachstörungen, Krampfanfälle und Hirnnervenfunktionsstörungen umfassen. Insbesondere das Vorhandensein fokaler neurologischer Defizite indiziert eine zerebrale Bildgebung zur differenzialdiagnostischen Frage nach Hirnblutungen oder Ischämien (insbesondere bei Risikopatient*innen mit anamnestischen thromboembolischen Ereignissen oder aktueller Antikoagulation) sowie Zeichen einer Meningeosis. Eine vorbestehende Leukenzephalopathie (z. B. im Rahmen einer Ganzhirnbestrahlung) kann enzephalopathische Symptome hervorrufen oder potenzieren [1077].

Differenzialdiagnostisch müssen bei einer akuten Enzephalopathie begleitende septische Erkrankungen, vorbestehende degenerative Hirnerkrankungen und metabolische Veränderungen (z. B. SIADH, Elektrolytentgleisungen) aber auch eine leptomeningeale Aussaat der Tumorerkrankung bedacht werden. Insbesondere unklares Fieber und meningeale Reizungszeichen indizieren eine Liquorpunktion zur Frage einer entzündlichen Ursache.

9.1.2.2 Inzidenz

In der Tumorthherapie wird das Auftreten einer akuten Enzephalopathie primär mit klassischen Chemotherapeutika (insbesondere Cytarabin, Ifosfamid, Thiotepa) in Verbindung gebracht (siehe [Tabelle 65](#)). Gleichzeitig können insbesondere Immuntherapeutika wie CAR-T-Zellen und Blinatumumab, aber auch Checkpoint-Inhibitoren eine akute Enzephalopathie auslösen, die im Abschnitt Immuntherapie dieser Leitlinie betrachtet werden [1078], [1079], [1080].

Die häufigste akute Tumorthherapie-induzierte Enzephalopathie ist die unter Ifosfamid und wird daher ausführlicher diskutiert.

9.1.2.3 Ifosfamid-induzierte akute Enzephalopathie

Die Inzidenz der Ifosfamid-induzierten akuten Enzephalopathie wird bei 10 % bis zu 30 % der behandelten Patient*innen berichtet [1081], [1082], [1083], [1084], [1085]. Die Symptomatik beginnt Stunden bis Tage nach der Applikation und remittiert meist innerhalb weniger Tage komplett. Sie wird bedingt durch die Akkumulation von Chloracetaldehyd, einem Abbauprodukt von Ifosfamid.

Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer akuten Enzephalopathie gelten: die Dosis von Ifosfamid (in Diskussion, https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ifosfamidine-solutions-article-31-referral-assessment-report_en.pdf), vorliegende Arzneimittelwechselwirkungen (insbesondere CYP2B6-Hemmer), Nierenfunktionsstörung, erniedrigtes Serumalbumin, reduzierter Allgemeinzustand, bulky disease (Beckentumor) und die vorherige Behandlung mit Cisplatin [1084], [1086]. Umstritten war wiederholt die Tatsache, dass die gleichzeitige Anwendung von Aprepitant die Auslösung einer Ifosfamid-induzierten Enzephalopathie begünstigen könne. Eine systematische Analyse mehrerer Studien konnte dies jedoch widerlegen [1084], [1085], [1087], [1088], [326].

9.1.2.3.1 Prophylaxe und Therapie der akuten Ifosfamid-induzierten Enzephalopathie

9.4	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence 4	Es existiert keine wirksame medikamentöse Prophylaxe der akuten Ifosfamid-induzierten Enzephalopathie.	
	[1086] , [1089] , [1090] , [1091] , [1092] , [1093] , [1094] , [1095] , [1096] , [1097] , [1098] , [1099] , [1034]	
	Starker Konsens	

9.5	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Methylenblau, Thiamin und Glukose 5 % sollten weder zur Prophylaxe noch zur Therapie der akuten Ifosfamid-induzierten akuten Enzephalopathie eingesetzt werden.	
Level of Evidence 4	[1089] , [1090] , [1091] , [1092] , [1093] , [1094] , [1095] , [1096] , [1097] , [1098] , [1034]	
	Starker Konsens	

9.6	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Die Behandlung der akuten Ifosfamid-induzierten Enzephalopathie sollte rein symptomatisch erfolgen und umfasst das Absetzen von Ifosfamid, bei Auftreten die Korrektur eines gestörten Elektrolythaushalts und eine Therapie von Symptomen.	
	Starker Konsens	

Kontrollierte randomisierte prospektive Studien zur Prävention einer akuten Ifosfamid-induzierten Enzephalopathie existieren nicht. Insbesondere muss bei Beurteilung der Therapieeffekte immer auch die durchaus häufige Spontanremission (mehrheitlich innerhalb von 48 - 72 Stunden) der meist nur passageren Erkrankung bedacht werden, was systematische Untersuchungen methodisch erschwert [\[1086\]](#), [\[1034\]](#). Als prophylaktische oder therapeutische Maßnahmen wurden Methylenblau, Thiamin und Glukose 5 % (jeweils alleinig oder in Kombination) in kleineren Studien eingesetzt [\[1089\]](#), [\[1090\]](#), [\[1091\]](#), [\[1092\]](#), [\[1093\]](#). Einige Patient*innen schienen geringgradig von Methylenblau zu profitieren; mehrere retrospektive Studien zur prophylaktischen Verwendung von Methylenblau, einschließlich Thiamin zeigten jedoch keinen Effekt [\[1093\]](#), [\[1094\]](#), [\[1095\]](#), [\[1096\]](#), [\[1097\]](#), [\[1098\]](#). Die Gabe von Albumin hat sich ebenfalls als nicht effektiv herausgestellt in der Prophylaxe bzw. Therapie der akuten Ifosfamid-induzierten Enzephalopathie [\[1094\]](#).

Die Thematik der Ifosfamid-induzierten Enzephalopathie wird ausführlich in der EMA-Stellungnahme (https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ifosfamidesolutions-article-31-referral-assessment-report_en.pdf) dargelegt und inkludiert insbesondere die Möglichkeit des Einsatzes von Methylenblau im Einzelfall. Darüber hinaus kann Methylenblau ein Serotonin-Syndrom induzieren [1095].

Im Fall einer individuellen Entscheidung zur Anwendung von Methylenblau (Handelsname Methylthioniniumchlorid Proveblue® 5 mg/ml (OFF-LABEL-Einsatz)) ist die Kombination mit SSRI/SNRI und MAO Hemmer in den nächsten 14 Tagen nach Gabe zu vermeiden.

Meist remittiert die Enzephalopathie spontan [1099], [1034]. Symptome der akuten Ifosfamid-induzierten Enzephalopathie können mit Benzodiazepinen behandelt werden.

9.1.2.4 Methotrexat-induzierte Neurotoxizität

Dazu gehört jede fokale neurologische Symptomatik innerhalb von 21 Tagen nach MTX-Gabe [1017]. Die akute MTX-Enzephalopathie tritt häufiger nach Hochdosisgabe der äußerst lipophilen Substanz auf, kann sich aber auch nach intrathekalen Gabe entwickeln und präsentiert sich typischerweise mit Schläfrigkeit, Verwirrtheit und Anfällen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Behandlung. Meist tritt innerhalb von 48 Stunden eine komplette Spontanremission ein und lässt eine erneute MTX-Gabe zu [1100]. In einer Übersichtsarbeit zur Anwendung bei Kindern wurde ihre Häufigkeit mit 3 - 7 % angegeben [1017].

Die subakute MTX-Enzephalopathie manifestiert sich mit multifokalen neurologischen Defiziten einschließlich qualitativer Bewusstseinsstörung etwa drei bis 11 Tage nach Hochdosis-MTX oder intrathekalen MTX-Gabe, mehrheitlich einhergehend mit reversiblen Diffusionsstörungen der weißen Substanz und subkortikal in der MRT. Die Symptomatik kann somit mitunter einen Schlaganfall imitieren.

Als Risikofaktoren der ZNS-Toxizität gelten neben dem erreichten MTX-Spitzenpegel v.a. ein Alter über zehn Jahre, erhöhte Leberwerte sowie die zeitgleiche Gabe von Cytarabin oder Cyclophosphamid [1100]. Mehrheitlich remittiert sie komplett innerhalb von 1 - 7 Tagen [1017], [1100], [1101], [1102], [1103].

In Kasuistiken bzw. in einer retrospektiven Fallserie (Dextromorphan, 18 Pat.) sind zur Prävention bzw. Therapie der MTX-Neurotoxizität Aminophyllin [1104], [1105], Dextromorphan [1106], [1107] bzw. Folsäure [1017], [1108], [1109], [1110], [1111], [1112] untersucht worden, ohne dass daraus eine Empfehlung abgeleitet werden konnte.

Umstritten ist, ob eine chronische ZNS-Toxizität in Folge alleiniger MTX-Gabe existiert, da diese durch die parallele Hirnbestrahlung maßgeblich begünstigt wird [1113], [1114]. Insbesondere wird postuliert, dass die Bestrahlung zur Erhöhung der MTX-Toxizität vermutlich durch Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke beitragen könnte, was letztlich eine persistierende Demyelinisierung herbeiführt [1115]. In einer 369 Kinder umfassenden Studie, die intrathekal als auch systemisch mit MTX behandelt und hirnbestraht wurden, kam es bei 23 % zu einer Leukenzephalopathie in der Bildgebung, wovon nur 3,5 % klinisch symptomatisch waren [1116]. Die Diagnose beruht bildgebend auf einer CT (konfluierende Hypodensitäten im Marklager) oder besser MRT, die eine zerebrale Atrophie und T2 hyperintense Veränderungen der weißen Substanz zeigen. Der klinische Verlauf ist sehr variabel. Meist stabilisieren

oder verbessern sich die Patient*innen nach Absetzen des MTX, mitunter ist der Verlauf jedoch deutlich progredient. In seltenen Fällen sind die Veränderungen nekrotisierend, irreversibel und mitunter tödlich. Eine effektive Behandlung existiert nicht.

9.1.2.5 Sonstige Enzephalopathien

Das Alkylanz Thiotepe kann insbesondere bei intravenöser Hochdosistherapie akute Enzephalopathien hervorrufen ([Tabelle 65](#)) [\[1034\]](#). Unter Cytarabin ist eine Enzephalopathie sehr selten. Der Thematik, ob eine systemische Chemotherapie (unterschieden nach Substanzgruppen) in der Kombination mit gleichzeitiger Strahlentherapie bei zerebraler Metastasierung, die Neurotoxizität erhöhen kann, widmet sich ein Review von Verduin et al. [\[1117\]](#).

9.1.3 Posteriores reversibles Leukoenzephalopathie-Syndrom

Charakteristika des posterioren reversiblen Leukoenzephalopathie-Syndroms (PRES) sind akute neurologische Defizite, die insbesondere Bewusstseinsstörungen, Sehstörungen bis hin zur Blindheit, Kopfschmerzen und Krampfanfälle umfassen. Die Pathophysiologie dieser grundsätzlich seltenen Erkrankung ist noch nicht hinreichend verstanden. Es wird angenommen, dass sie ursächlich auf eine Störung der Blut-Hirn-Schranke durch eine Endothelverletzung zurückzuführen ist, die infolge einer abrupten Blutdruckänderung, aber auch in Folge zytotoxischer Substanzen entstehen kann. Es kommt dann zu einem vasogenen Ödem [\[1015\]](#), [\[1118\]](#), wobei die „hinteren“ (parietalen und okzipitalen) Regionen des Gehirns aufgrund der verminderten sympathischen Innervation und der somit eingeschränkten Autoregulation des Blutdrucks besonders anfällig für Endothelschädigungen sind. Daher betrifft das in der T2-Wichtung der MRT sich hyperintens abbildende Ödem meist bilateral die Parietal- und Okzipitallappen und ist in der weißen Substanz (Marklager) deutlicher ausgeprägt als in der grauen Substanz; auch eine Kontrastmittelaufnahme kann bestehen. Differenzialdiagnostisch muss an eine hypertensive Enzephalopathie sowie ein reversibles zerebrales Vasokonstriktionssyndrom gedacht werden [\[1119\]](#), [\[1120\]](#).

Als Risikofaktoren des PRES gelten eine arterielle Hypertonie, Nierenfunktionsstörungen, Autoimmunerkrankungen (insbesondere Vaskulitiden), hochdosierte antineoplastische Therapien (insbesondere Platinkomplexe, Bevacizumab), eine stattgehabte allogene Stammzelltransplantation, Organtransplantation sowie eine bestehende Immunsuppression (z.B. Ciclosporin, Tacrolimus) [\[1121\]](#), [\[1122\]](#). Häufigkeiten sind der [Tabelle 65](#) zu entnehmen.

9.1.3.1 Behandlung

9.7	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei einem posterioren reversiblen Leukenzephalopathie-Syndrom (PRES) sollten neben der symptomatischen Behandlung das Absetzen der antineoplastischen Therapie sowie die Blutdruckeinstellung erfolgen.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

Neben der Limitation der genannten obigen Risikofaktoren ist eine Kontrolle des Blutdrucks, insbesondere zur Therapie des PRES von entscheidender Bedeutung [1123]. Die Therapie mit tumorwirksamen Substanzen muss sofort abgesetzt und häufig assoziierte epileptische Anfälle behandelt werden. Ein PRES remittiert mehrheitlich bei optimaler symptomatischer Therapie innerhalb von zwei Wochen [1119]. Über die Fortführung der medikamentösen Tumorthherapie muss individuell entschieden werden.

9.1.4 Akutes Kleinhirnsyndrom

9.8	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence 4	Für ein Tumorthherapie-induziertes akutes Kleinhirnsyndrom gelten Leber- und Nierenfunktionsstörungen, sehr hohe Dosierungen der antineoplastischen Substanzen (besonders Cytarabin Dosierungen $\geq 3 \text{ g/m}^2$ alle 12 Stunden) und ein Alter von mehr als 40 Jahren als Risikofaktoren.	
	[1015], [1124], [1125], [1126], [1127]	
	Starker Konsens	

Typische klinische Zeichen des akuten Kleinhirnsyndroms („acute cerebellar syndrome“) sind Ataxie und Dysarthrie, es können aber auch aufgrund der beeinträchtigten vestibulo-cochleären Regelkreise Augenbewegungsstörungen sowie Schwindel mit Übelkeit und Erbrechen sein. Diese manifestieren sich in der Regel 2 bis 5 Tage nach Behandlungsbeginn und treten insbesondere bei Cytarabin (gehäuft in der Kombination mit MTX) auf. Initial können auch enzephalopathische Zeichen (Schläfrigkeit, Anfälle) vorausgehen. Insbesondere bei Cytarabin spielt die Dosierung eine wichtige Rolle. Während übliche Dosierungen kaum neurotoxisch sind, führen Dosierungen $\geq 3 \text{ g/m}^2$ alle 12 Stunden bei 10 - 25 % der Patient*innen zu einem akuten cerebellären Syndrom [1124], [1125], [1126], [1127].

Seltener findet man die Symptomatik als Nebenwirkung von 5-Fluorouracil, Bortezomib, Rituximab und Trastuzumab (Tabelle 65). Zur Diagnostik gehört neben Anamnese und neurologischer Untersuchung eine T2-gewichtete MRT, die typische

Hyperintensitäten cerebellärer Strukturen zeigt. Eine zusätzliche Liquorpunktion vermag insbesondere bei unklarer zeitlich anamnestischer Assoziation die Differenzialdiagnose einer Infektion zu beleuchten [\[1015\]](#).

9.1.4.1 Prävention und Behandlung

9.9	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence 4	Es stehen keine spezifischen präventiven Maßnahmen oder gezielte Behandlungsmöglichkeiten des durch Tumorthherapie hervorgerufenen akuten Kleinhirnsyndroms zur Verfügung. Das auslösende antineoplastische Agens ist sofort zu stoppen.	
	[1128] , [1129] , [1130] , [1131]	
	Starker Konsens	

Bei der Behandlung mit Hochdosis-Cytarabin ist die Dosis insbesondere bei Patient*innen mit eingeschränkter Nierenfunktion zu reduzieren [\[1132\]](#). Kumulativdosen von mehr als 30 g Cytarabin sind zu vermeiden. Der Verlauf ist variabel und kann häufig die Vollremission als auch persistierende neurologische Defizite wie ataktische Sitz- und Gangunsicherheit einschließen.

9.1.5 Myelopathie

Hohe Wirkspiegel antineoplastischer Substanzen im Liquor über mindestens 24 Stunden können zu einer ausgeprägten Myelonschädigung als sogenannte „transversale Myelopathie“ führen. Die Komplikation ist grundsätzlich selten, tritt aber bei intrathekalen Behandlung mit Cytarabin in mehr als 10 % und mit MTX in mehr als 1 % der Patient*innen auf [\[1133\]](#), [\[1134\]](#), [\[1135\]](#), [\[1136\]](#), [\[1137\]](#), [\[1138\]](#). Nach intrathekalen Gabe von Cisplatin, Carmustin und Thiotepa ist eine Myelopathie eine Rarität [\[1139\]](#), [\[1140\]](#), [\[1141\]](#).

Typische Symptome der toxischen Myelopathie sind Rücken- oder Beinschmerzen, gefolgt von einer Paraparese bis Paraplegie und letztlich in Abhängigkeit von der Lokalisation des spinalen Niveaus Zeichen einer Querschnittssymptomatik, die neben Lähmungen auch Sensibilitätsstörungen und Inkontinenz einschließen kann [\[1139\]](#). Klassisch ist eine in der T2-gewichteten MRT hyperintens dargestellte ödematöse Aufquellung des Rückenmarks mit Betonung der lateralen und hinteren transversalen Anteile [\[1142\]](#). Möglich sind auch Zeichen einer aseptischen Meningitis. Risikofaktoren der toxischen Myelopathie sind eine gleichzeitige kraniospinale Strahlentherapie und häufige lumbale Liquorpunktionen.

9.1.5.1 Prävention und Behandlung

9.10	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence 5	Für die systemische Tumorthherapie-induzierte Myelopathie ist keine präventive Behandlungsmöglichkeit bekannt.	
	[1015] , [1034]	
	Starker Konsens	

9.11	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei durch systemische Tumorthherapie-induzierter Myelopathie kann die Gabe intrathekaler Glukokortikoide erfolgen.	
Level of Evidence 4	[1015] , [1143] , [1034]	
	Konsens	

9.12	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei MTX-induzierter Myelopathie kann zusätzlich zu intrathekalen Glukokortikoiden hochdosierte intravenöse Folinsäure gegeben werden.	
Level of Evidence 4	[1015] , [1143] , [1034]	
	Konsens	

Der Pathomechanismus der MTX-induzierten Myelopathie ist nicht hinreichend verstanden. Sie basieren sowohl auf dem Folinsäure-Antagonismus von MTX als auch auf dessen inhibitorischer Wirkung auf die Methionin-Synthese, die für den Erhalt der Myelinscheiden erforderlich ist. [\[1143\]](#), [\[1142\]](#). Die Empfehlungsstärke einer „kann“ Entscheidung basiert auf der pathophysiologischen Überlegung unter Nutzen und Risiko Abwägung bei letztlich begrenzter Evidenz des Therapieansatzes. Die Gabe von Glukokortikoiden verfolgt den antiödematösen und antiinflammatorischen Behandlungsaspekt mit Blick auf das Myelon.

Die klinischen Verläufe variieren, die Mehrzahl der Patient*innen bessern sich [\[1144\]](#). Eine weitere MTX-Gabe ist kontraindiziert. Cave: Analog zur Myelopathie gibt es eine

MTX-induzierte-nekrotisierende-Leukenzephalopathie, die über eine reine, häufig auch asymptomatische (=radiologische) Leukenzephalopathie hinausgeht, und schwere klinische bis vital bedrohliche Verläufe zeigt. Eine weitere MTX-Gabe ist auch hier kontraindiziert.

9.1.6 Progressive multifokale Leukoenzephalopathie

Die progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) ist eine sehr seltene und schwerwiegende demyelinisierende Erkrankung des ZNS, die primär bei immunsupprimierten Patient*innen mit erniedrigten CD4- und/oder CD8-Zellen (wie z. B. bei der HIV-Infektion) auftritt. Die Inzidenz der PML bei Patient*innen mit hämatologischen Grunderkrankungen beträgt etwa 0,07 %, wobei insbesondere Patient*innen unter „klassischer Chemotherapie“ und nach Organ- und Stammzelltransplantation betroffen sind. Unter immunmodulatorischen Substanzen oder Antikörpertherapien bei maligner hämatologischer Erkrankung wird die PML seltener berichtet [\[1145\]](#), [\[1146\]](#), [\[1147\]](#), [\[1148\]](#).

Die Diagnose der PML basiert auf der meist subakuten neurologischen Symptomatik bei erhöhtem PML-Risiko vor dem Hintergrund typischer MRT-Befunde und dem Nachweis von John Cunningham Virus (JCV) - DNA im Liquor.

Hauptziel ist die Wiederherstellung der adaptiven Immunantwort der Patientin/ des Patienten, was das Ausmaß der Läsionslast und resultierender Behinderung minimieren kann und das Überleben zu verlängern scheint [\[1015\]](#), [\[1145\]](#), [\[1034\]](#).

9.1.6.1 Prävention und Therapie

9.13	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Standardisierte Empfehlungen zu Prävention und Behandlung der PML (progressive multifokale Leukoenzephalopathie) existieren nicht. Kasuistisch wurde über einen positiven Effekt von Checkpoint-Inhibitoren (OFF-LABEL) berichtet; diese können eingesetzt werden.	
Level of Evidence 4	[1149] , [1150] , [1151] , [1152]	
	Starker Konsens	

Ebenso existieren Fallberichte zur erfolgreichen allogenen Transplantation BK-Virus spezifischer T-Zellen in der Behandlung der PML [\[1153\]](#).

9.1.7 Aseptische Meningitis

9.14	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Um das Risiko einer aseptischen Meningitis durch intrathekale Tumortheraeutika zu mindern, ist die gleichzeitige Anwendung von intrathekalen Glukokortikoiden sinnvoll (die am häufigsten verwendete Dosis beträgt 4 mg intrathekales Dexamethason).	
	Starker Konsens	

Die aseptische Meningitis gehört zum Spektrum der mit der IT (intrathekal)-Verabreichung von Chemotherapeutika verbundenen Neurotoxizität und wird bei 10 - 50 % der mit MTX und insbesondere mit liposomalem Cytarabin behandelten Patient*innen berichtet (liposomales Cytarabin ist nicht weiter verfügbar) ([Tabelle 65](#)) [\[1133\]](#), [\[1138\]](#), [\[1154\]](#), [\[1155\]](#), [\[1134\]](#), [\[1156\]](#), [\[1157\]](#), [\[1158\]](#). Typisch sind Zeichen einer meningealen Reizung (Kopfschmerzen, Nackensteifheit, Erbrechen, Fieber, Krankheitsgefühl) innerhalb von 2 - 4 Stunden nach der Injektion, die in der Regel etwa 12 - 72 Stunden andauern. Dies unterscheidet die Symptomatik von einer iatrogenen bakteriellen Infektion bei Punktion, die meist fieberhaft ist. Die Symptome einer aseptischen Meningitis remittieren spontan unter symptomatischer Therapie.

Die Liquoruntersuchung sollte bei klinischen Grenzfällen zur Abgrenzung einer bakteriellen Infektion durchgeführt werden. Bei der aseptischen Meningitis zeigt sich eine (Reiz-) Pleozytose aber ohne weitere Hinweise auf eine bakterielle Genese wie massive Zellzahlerhöhung > 1.000/μl, ein granulozytäres Zellbild oder deutliche Erhöhung des Liquorlaktates [\[1159\]](#).

9.1.8 Schlaganfall und Vaskulopathien

Ein erhöhtes Risiko für einen thromboembolischen Schlaganfall unter der Therapie mit antineoplastischen Substanzen besteht unter anderem bei platinbasierter Chemotherapie sowie seltener unter der Behandlung mit 5-FU [\[1160\]](#), Gemcitabin und Bleomycin ([Tabelle 65](#)). Auch Angiogenesehemmer können ischämische Schlaganfälle induzieren [\[1161\]](#). Risikofaktoren sind die durch Strahlentherapie induzierte Vaskulopathie sowie die prothrombotische Aktivität der Krebserkrankung selbst [\[1161\]](#), [\[1162\]](#), [\[1163\]](#).

Tabelle 65: Zentrale Neurotoxizität, substanzspezifische Häufigkeiten (Beispiele; kein Anspruch auf Vollständigkeit)

Wirkstoff (alphabetisch)	Enzephalopathie (%)	Epileptische Anfälle (%)	Kopfschmerz (%)	akutes Kleinhirnsyndrom (%)	Vaskulopathie der Hirngefäße (%)	PRES (%)
5-Azacytidin	≥ 1 a)	≥ 0,1	≥ 10			
5-Fluorouracil	≥ 1 (a, c)	≥ 0,1	≥ 0,1	> 10		
Alemtuzumab	≥ 1 c)	≥ 1				
Asparaginase	≥ 1	≥ 1	≥ 0,1		≥ 10 (Koagulopathie)	≥ 0,01
Bevacizumab			≥ 10		≤ 0,001 – 2 Ischämie, 3,7 ICB spontan	≥ 0,01
Blinatumomab	≥ 1 a)	≥ 1	≥ 10	gelegentlich		
Bortezomib	≥ 0,1		≥ 1	≥ 0,1	≥ 0,01	≥ 0,1
Busulfan	≥ 1	≥ 0,01 in HD	≥ 10			
Capecitabin	gelegentlich		< 10	gelegentlich		

Wirkstoff (alphabetisch)	Enzephalopathie (%)	Epileptische Anfälle (%)	Kopfschmerz (%)	akutes Kleinhirnsyndrom (%)	Vaskulopathie der Hirngefäße (%)	PRES (%)
CAR-T-Zellen (ICANS)*	> 20	≥ 5 – 10	≥ 10		Störung der Blut-Hirn-Schranke, Erhöhung des ICP, vital bedrohliche Hirnödeme	
Carboplatin						gelegentlich
Cisplatin	≥ 0,01	≥ 0,01			gelegentlich	≥ 0,01
Cytarabin**	≥ 10 (a, c)	≥ 1 in HD höher	≥ 10	≥ 1, in Kombination mit MTX höher (10 - 25 %)		gelegentlich
Dacarbazin	≥ 0,01	≥ 0,01	≥ 0,01			
Enzalutamid		0,5				seltene Fälle
Etoposid Teniposid	≥ 1 a)	≥ 0,01		gelegentlich		
Fludarabin	≥ 0,01 ≥ 10 in HD	≥ 0,01	≥ 0,1			gelegentlich
Gemcitabin	gelegentlich	gelegentlich	≥ 1		≥ 0,01	≤ 0,001

Wirkstoff (alphabetisch)	Enzephalopathie (%)	Epileptische Anfälle (%)	Kopfschmerz (%)	akutes Kleinhirnsyndrom (%)	Vaskulopathie der Hirngefäße (%)	PRES (%)
Ifosfamid	≥ 10 - 30 (a)	≥ 1		≥ 0,01		gelegentlich
Imatinib		≥ 0,01	≥ 10		≥ 0,1 Ischämie Fallberichte über Blutungen	
Interferone/ Interleukine 1,2,4	≤ 0,001	≤ 0,001	≥ 10		≤ 0,001 beide	gelegentlich
Methotrexat**	≥ 0,01 (a) ≥ 1 in HD	≥ 0,01 ≥ 1 in HD	(IT) ≥ 1		gelegentlich	gelegentlich
Nelarabin	≥ 1 a)	≥ 1	≥ 10			
Oxaliplatin			≥ 10			≥ 0,01
Paclitaxel	≤ 0,001	≤ 0,001	≥ 0,01			gelegentlich
Procarbazin	≥ 1 a)	≤ 0,001	≥ 0,01	gelegentlich		
Rituximab			≥ 10	gelegentlich		gelegentlich

Wirkstoff (alphabetisch)	Enzephalopathie (%)	Epileptische Anfälle (%)	Kopfschmerz (%)	akutes Kleinhirnsyndrom (%)	Vaskulopathie der Hirngefäße (%)	PRES (%)
Sorafenib	gelegentlich		≥ 10		Blutungsrisiko bei Hirnmetastasen erhöht	≥ 0,1
Sunitinib	gelegentlich		≥ 10		≥ 0,01 (Ischämie und Blutungen)	≥ 0,01
Temozolomid^{***}	≥ 1	≥ 10	≥ 10			
Thiotepa	≥ 10 (a) (HD)		+ (IT)			
Trastuzumab			≥ 10	≥ 1		
Vincristin	≥ 0,1	möglich durch Vincristin- induzierte SIADH	≥ 0,01	gelegentlich		gelegentlich

a, akut; BHS, Blut-Hirn-Schranke; c, chronisch; CAR-T-Zellen, chimäre Antigenrezeptor-T-Zelle; HD, Hochdosis; ICANS, Immunzell-assoziiertes neurotoxisches Syndrom; ICB, intrakranielle Blutung; ICP, intrakranieller Druck; IT, intrathekal; MTX, Methotrexat; PRES, posteriores reversibles Leukoencephalopathie-Syndrom; SIADH, Syndrom der unangemessenen antidiuretischen Hormonsekretion.

* von allen Patient*innen mit ICANS

** Myelopathie wird bei IT-Cytarabin (≥ 10 %) und IT-MTX-Therapie (≥ 1 %) berichtet sowie bei Thiotepa, aseptische Meningitis bei IT-Cytarabin (≥ 5 %) und IT-MTX-Therapie (≥ 10 %), selten bei Thiotepa.

*** Die Daten stammen ausschließlich von Patient*innen mit Glioblastom, die mit Temozolomid behandelt wurden.

9.2 Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie (CIPN)

Die Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie (CIPN) ist eine häufige, nicht selten dosislimitierende Nebenwirkung einer Tumorbehandlung mit neurotoxischen Tumorthérapeutika, zu denen insbesondere Platin-Derivate, Taxane, Vincaalkaloide, Eribulin, Bortezomib und Thalidomid zählen. Da der Begriff CIPN mittlerweile ein feststehender Begriff ist, wird dieser in der S3-Leitlinie auch trotz des Wissens beibehalten, dass es sich z.B. bei Thalidomid oder auch den Checkpoint-Inhibitoren um keine klassischen Chemotherapeutika handelt.

9.2.1 Klinisches Erscheinungsbild

Die Symptome der CIPN sind vielfältig. Eine grundsätzliche Einteilung der Symptome in Funktionsverlust (Minus-Symptome) und Übererregbarkeit durch Nerven(membran)schädigung (Plus-Symptome) ist sinnvoll. Im Bereich des sensiblen Nervensystems gehören zu den Einbußen eine beeinträchtigte Empfindung für oberflächliche Berührung (Hypästhesie), aber auch Schmerz und Temperatur (Hypalgesie, Thermhypästhesie), des Vibrationsempfindens (Pallhypästhesie) und des Lagesinnes (Tiefensensibilität) sein. Mit diesen Fasersystemen korrelierende Plus-Symptome sind Parästhesien (nicht schmerzhaft anhaltende Missempfindungen wie Kribbeln/Ameisenlaufen, Stromgefühl) bzw. Dysästhesien (z.B. schmerzhaftes Brennen), die Hyperalgesie (als übersteigerte Wahrnehmung eines normalen Schmerzreizes wie Pin prick oder Temperaturstimulation) oder auch die Allodynie (schmerzhaft oder inadäquate Wahrnehmung eines üblicherweise nicht schmerzhaften Reizes). Gleichzeitig gibt es häufig auch brennende, stechende oder elektrisierende Spontanschmerzen. Sowohl im Bereich des ersten („peripheren“) sensorischen als auch des zweiten („spinalen“) sensorischen Neurons nach Umschaltung im dorsalen Hinterhorn kommt es nach einer neuropathisch wirksamen Noxe zu Hypersensitivierungsmechanismen. Diese umfassen u.a. Veränderungen von Ionenkanälen als auch den Bereich synaptischer Umschaltstellen. Der Begriff des neuropathischen Schmerzes subsummiert eine Wahrnehmung von Schmerz (spontan oder evoziert) infolge einer Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Systems [1164].

"Minus"-Symptome am motorischen System führen zu Paresen und Atrophien sowie zu einem Reflexverlust (letzteres klinisch am wenigsten relevant). Motorische "Plus"-Symptome stellen sich in erster Linie häufig als Krämpfe dar. Das klassische Ausfallsmuster der Polyneuropathie ist entsprechend des distalen „Dying back“ Mechanismus der Axone akral betont, das heißt, die Symptome breiten sich von den Fingerspitzen und Zehen handschuh- bzw. strumpfförmig symmetrisch nach proximal aus. Häufig kommt es aber auch zu Schädigungen des dorsalen Ganglions unmittelbar an der Nervenwurzel, was die fleckförmigen asymmetrischen sensiblen Ausfallsmuster erklären kann. Welcher Mechanismus überwiegt ist wirkstoffspezifisch. Diese Unterscheidung zu treffen ist klinisch z.B. für die Bewertung der Kryotherapie von Bedeutung.

Häufig addieren sich führende sensible Schädigungsmuster mit weniger ausgeprägten motorischen Symptomen, z.B. bei der Feinmotorikstörung der Hände oder der sensiblen ataktischen Gangstörung mit motorisch unzureichend kompensierbarer Fallneigung.

Seltener kommt es zur Schädigung des autonomen Nervensystems mit möglicher orthostatischer Hypotension, veränderter Schweißneigung, kardiovaskulären oder urogenitalen Störungen oder Veränderung der Magen-Darmmotilität im Sinne einer Gastroparese.

CTCAE-Graduierung

Das typische klinische Erscheinungsbild der durch die ausgewählten Substanzen verursachten CIPN ist in [Tabelle 69](#) aufgeführt.

9.2.2 Diagnostik

9.2.2.1 Zeitpunkt der Diagnostik

9.15	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Eine Untersuchung des neurologischen Status zur Frage einer vorliegenden Polyneuropathie soll vor Einleitung einer potenziell neurotoxischen Tumorthherapie zur Erhebung des Ausgangsbefundes und Identifizierung von Risikopatienten erfolgen. Vor jedem Zyklus soll eine genaue Anamnese unter besonderer Berücksichtigung möglicher Neurotoxizitäten, ggf. auch eine Erhebung der in diesem Zusammenhang wichtigen neurologischen Untersuchungsbefunde erfolgen.	
	Starker Konsens	

9.2.2.2 Art der Diagnostik (Outcome measures)

9.16	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Level of Evidence 2	Durch die Erfassung der Patient-related Outcomes (PRO) in Ergänzung zur Anamnese und klinisch neurologischen Untersuchung vor Therapiestart kann die Detektionsrate der Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie frühzeitig erhöht werden.	
	[1165] , [1166] , [1167] , [1168] , [1169] , [1170]	
	Starker Konsens	

Grundsätzlich geben Anamnese und ein damit korrelierender klinisch neurologischer Befund Anlass zur Diagnose einer CIPN. Elektrophysiologische Untersuchungen sind mitunter zur Beurteilung der Schädigungsmuster und Beantwortung möglicher differenzialdiagnostischer Fragen ergänzend sinnvoll, müssen jedoch nicht zwingend als Bestandteil klinischer Routine bei klassischem klinischem Phänotyp eingesetzt werden. Semiquantitative Methoden wie die Bestimmung sensibler Wahrnehmungsschwellen (QST: quantitative sensorische Testung) bringen aufgrund mangelnder Standardisierung keinen diagnostischen Zugewinn und sind im klinischen

Alltag in ihrer Ausführlichkeit nicht praktikabel. Der Einsatz einer skalierten Rydel-Seiffer Stimmgabel zur Prüfung des Vibrationsempfindens, eines Wattebausches (Q-Tip) und „Zahnstochers“ zur Auslösung eines Schmerzreizes (Pin prick) kann diese für die Untersuchung relevanten Fragen rasch und zielführend beantworten.

Um eine CIPN-Frühd Diagnose zu gewährleisten, sind eine Information der Patientin/ des Patienten über mögliche Symptome, dessen Anleitung zur Dokumentation möglicher neurotoxischer Beschwerden und aussagefähige Methoden der CIPN-Erfassung erforderlich. In [Tabelle 67](#) sind Aspekte der klinischen Untersuchung sowie die Einordnung der erfassten Symptome im Gesamtbild abgebildet.

Neurotoxizitätsskalen erfassen eine semiquantitative Erfassung der CIPN-bedingten Beeinträchtigung unter dem Aspekt der möglichen betroffenen Funktionssysteme, wie z.B. durch den Total Neuropathy Score (TNS) [\[1171\]](#). Die weltweit führende Skala zur quantitativen Beurteilung der peripheren Neurotoxizität basiert auf den National Cancer Institute-Common Terminology Criteria (NCI-CTC).

Insbesondere bei der Bewertung der Patient Reported Outcomes lassen im Patientenkontakt spürbare psychosoziale Auffälligkeiten (z.B. Niedergestimmtheit/Depression, Angst, Schlafstörungen, Affektverflachung und Affektinkontinenz) potenzieller Einflussparameter erkennen und geben ggf. Anlass eine zusätzliche fachspezifische Beurteilung einzuholen.

Häufig verwendete validierte PRO-Instrumente sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt

Tabelle 66: Clinician Reported Outcome Measurements (CROMs) und Patient Reported (PROMs)

Kommentare		Literatur
CROM-Tool		
National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE, Version 5)	am häufigsten verwendetes Bewertungsinstrument; nicht spezifisch für CIPN	[1165]
Gesamt-Neuropathie-Score (TNS)	quantitative Bestimmung der Vibrationsschwelle, Neurophysiologie an motorischem und sensorischem Beinnerv	[1166]
Total Neuropathy Score klinische Version (TNSc)	Erfassung motorischer, sensorischer und autonomer Symptome, erfasst früheste Veränderungen im peripheren Nervensystem bei hoher Reliabilität rein klinisch, ohne Zusatzdiagnostik	[1167] , [1170]

Kommentare		Literatur
PROM-Tool		
(EORTC QLQ-C30)	besteht aus 9 Multi-Item-Skalen: 5 Funktionsskalen (physisch, „role functioning“, kognitiv, emotional und sozial); 3 Symptomgraduierungen (Müdigkeit, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen); globale Gesundheits- und QoL-Skala wird normalerweise in klinischen Studien verwendet	[1168]
(EORTC CIPN20)	20-Punkte-Fragebogen zur gesundheitsbezogenen QoL, der die Symptome und funktionellen Einschränkungen im Zusammenhang mit CIPN abbildet. 3 Subskalen der Systeme: sensorisch, motorisch, autonom Die gekürzte Version (16 Items) ist valide und sensitiv für die klinische Praxis.	[1172]
(FACT/GOG-Ntx12)	12-Fragen-Tool kann vom Patient*innen oder Betreuenden ausgefüllt werden Möglichkeit auch für Pflegekräfte zur Erfassung und Dokumentation von Beobachtungen	[1173] , [1174]
Chemotherapie spezifisch		
FACT-Taxan	Subskala der funktionellen Beurteilung (FACIT; https://www.facit.org/) soll Chemotherapie spezifische Charakteristika erfassen; z.B. Oxaliplatin, Cisplatin, Taxane	[1175]
Oxaliplatin-spezifische Skala (OSS)	vom Anwender zu klassifizierende Punktzahl	[1176]
Beispiele; Aufzählung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, modifiziert aus [1034]		

Tabelle 67: Art der Diagnostik

Art der Diagnostik	
klinische Untersuchung	
Anamnese:	Frage nach Kribbeln, Missempfindungen, Taubheitsgefühl, Muskelkrämpfen, Feinmotorikstörung, Spontanschmerz in Ruhe, Bewegungsschmerz, Berührungsschmerz, Temperaturempfindlichkeit, Hautveränderungen, Erfassung affektiver Störungen (z.B. Depression), Angst und Schlafstörungen)
Motorik:	Schwäche (Fuß- und Zehenheber meist primär betroffen, dann Fingerspreizer), Atrophien (M. ext. dig. brevis, Fußsohlenrelief, kleine Handmuskeln)
Reflexstatus:	insbesondere abgeschwächter Achillessehnenreflex
Sensibilität:	Berührung (Q-Tip), Schmerz (Zahnstocher zur Frage mechanische Hyperalgesie „Pinprick“), Pallästhesie (Stimmgabeltest), Temperaturempfinden > Frage nach Plus- (Parästhesie, Dysästhesie, dynamische/Druck-/thermale Allodynie, mechanische/thermale Hyperalgesie) und Minus-Symptomen (Wahrnehmungsverlust der Qualität, primäre Hypästhesie)
funktionale Beeinträchtigung:	funktionale Beeinträchtigung der Koordination im Stand, Gang und/oder Blindgang (ggf. definierter Gehstest), Feinmotorik
Patient Reported Outcome, z. B.:	
	TNS
	QLQ-CIPN 20
besondere Fragestellungen, Studien	
	Pain detect Fragebogen zum neuropathischen Schmerz, BPI Brief pain inventory
	McGill Pain Questionnaire zur Evaluierung der affektiven Begleitkomponente

Elektrophysiologie:

In Ergänzung der klinischen Untersuchung kann die Elektroneurographie (ENG) diagnostisch unterstützende Informationen zur diagnostischen Einordnung des Schädigungstyps der Neuropathie (axonale und/oder demyelinisierend) und dessen Ausmaß geben. Angemerkt sei an dieser Stelle, dass insbesondere die Methode der ENG durch Artefakte, z.B. Ödeme, Atrophien, Hauttemperatur und Versiertheit des Untersuchers beeinträchtigt sein kann. Daher sind klinische unerwartete (nicht plausible) Befunde kritisch zu hinterfragen und der Vergleich der Untersuchungen ist im Verlauf nur bedingt möglich. Gleichzeitig korrelieren die Beschwerden der Patient*innen häufig nicht mit den elektrophysiologischen Befunden oder hängen diesen zeitlich nach. Die Elektromyographie (EMG) ist ein sensibler Parameter des axonalen Schadens motorischer Neurone. Die EMG kann bereits im Initialstadium subklinische motorische axonale Schädigung nachweisen, Hyperexzitabilität stützen und bei schweren Neuropathien im Verlauf Auskunft zum Fortschreiten der Reinnervation geben. Im Zeitalter der ICI können diese Verfahren bei der differenzialdiagnostischen Zuordnung (medikamenteninduzierter) entzündlicher Neuropathien helfen.

Die Durchführung einer Elektroneurographie (ENG) und gegebenenfalls auch einer Nadelelektromyographie ist bei klinischem Hinweis auf eine periphere Neuropathie vor Beginn einer neurotoxischen Chemotherapie bzw. im Rahmen der CIPN-Diagnostik zur differenzialdiagnostischen Einordnung sinnvoll, aber nicht zwingend. Zusätzlich ist sie bei asymmetrischen Beschwerde-Mustern oder unauffälligem klinischen Befund trotz subjektiver Beschwerden sinnvoll.

Sinnvoll ist die Untersuchung folgender Nerven:

- motorische Nervenleitgeschwindigkeit des N. peroneus oder N. tibialis, N. medianus oder N. ulnaris
- sensible Nervenleitgeschwindigkeit des N. medianus oder N. ulnaris und N. suralis oder (selten) N. peroneus superficialis/ N. radialis superficialis
- bei autonomen Störungen: sympathische Hautantwort, Herzratenvarianzanalyse

Bei small fibre Neuropathien wie z.B. unter Bortezomib sind die neurophysiologischen Befunde normal. Die Faserschädigung kann nur durch eine Haut-Biopsie mit Bestimmung der intraepidermalen Faserdichte erfolgen [\[1034\]](#). Eine Notwendigkeit zu dieser bei klassischem Bild (Brennen, Stechen, Temperaturüberempfindlichkeit) nach Gabe einer Chemotherapie besteht nicht.

9.2.3 Inzidenz und Risikofaktoren

Das Risiko, eine periphere Neurotoxizität zu entwickeln, ist maßgeblich vom eingesetzten Wirkstoff abhängig. Die Inzidenzraten der CIPN bei verschiedenen Tumorthérapeutika sind in der untenstehenden Tabelle beispielhaft aufgeführt. Zudem steigt je nach Tumorthérapeutikum das Risiko einer Neurotoxizität mit Höhe der Einzeldosis und/oder der kumulativen Dosis.

9.2.3.1 Therapieassoziierte Risikofaktoren

Tabelle 68: Häufigkeit der Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie (CIPN)

Wirkstoff (alphabetisch)	CIPN-Inzidenz (%)	Einzeldosis / Kumulativ- dosis	Schwellendosis für erhöhtes CIPN- Risiko; Anmerkungen
Bortezomib i.v. versus s.c.	<i>vorbehandelte Pat.:</i> G 1 – 4: 53 % vs. 38 % G ≥ 2: 41 % vs. 24 % G ≥ 3: 16 % vs. 6 % <i>naive Pat.:</i> G 2: 9 % vs. 7 % G 3: 3 % vs. 1,4 %	relevant/ relevant	> 16 – 26 mg/m ² ; CIPN-Inzidenz bei wöchentlicher subkutaner Gabe deutlich geringer (Spitzenspiegel 10-fach geringer). Bis zu einer Plateau-Dosis von 40 – 45 mg/m ² führen höhere Kumulativdosen zu erhöhtem Neurotoxizitätsrisiko, danach keine Risikosteigerung durch Dosiserhöhung
Brentuximab-Vedotin	G 1 – 4: 22 % – 60 % G 3/4: 10 %	- / relevant	reduzierte Dosen oder verlängerte Applikationsintervalle führen zu milderer CIPN nach CTCAE-Kriterien, Remission bei ca. 80 % der Pat.
Carboplatin	G 1 – 4: 10 % – 27 %	- / relevant	400 mg/m ² CIPN bei Standarddosen unwahrscheinlich
Cisplatin	G 1/2: 14 % – 63 % G 3/4: 7 % – 21 %	relevant/ relevant	300 mg/m ² , bei kumulativer Cisplatin-Dosis von 600 mg/m ² CIPN bei allen Pat.
Docetaxel	G 3/4: ≈ 10 %	relevant/ relevant	400 mg/m ² CIPN-Häufigkeit bei wöchentlicher und 3-wöchiger Gabe ähnlich; ca. 10 % der Pat. entwickeln akutes Schmerzsyndrom bei Gabe
Nab-Paclitaxel	G 1 – 4: 51,0 % G 3 – 4: 12,4 %	relevant/ relevant	CIPN-Häufigkeit bei Gabe 100 mg/m ² wöchentlich und 260 mg/m ² alle drei Wochen gleich
Oxaliplatin	chronisch: G 1/2: 18 % – 100 % G 3/4: 10 % – 20 % akut: alle G: 85 %	relevant/ relevant	550 mg/m ² (chronische CIPN) schwere CIPN bei 10 % – 20 % der Pat. bei kumulativer Dosis von 750 – 850 mg/m ²

Wirkstoff (alphabetisch)	CIPN-Inzidenz (%)	Einzeldosis / Kumulativ- dosis	Schwellendosis für erhöhtes CIPN- Risiko; Anmerkungen
			akute Neurotoxizität bei Dosen ≥ 130 mg/m ² häufiger als ≤ 85 mg/m ²
Paclitaxel	G 3/4: 20 % – 35 % (250 mg/m ² alle 3 Wochen) 5 % – 12 % (≤ 200 mg/m ² alle 3 Wochen)	relevant/ relevant	1.000 mg/m ² , Einzeldosis ≥ 250 mg/m ² Einfluss wöchentlicher Gabe auf CIPN-Grad nicht bekannt, akutes Schmerzsyndrom bei 13 %
Thalidomid	G 1 – 2: ≈ 50 % G 3 – 4: ≈ 35 % bei ≥ 200 mg tgl.	relevant/ relevant	15 – 20 g ; schwere CIPN ≥ 100 g G 3 – 4: nur 10 % bei modernen Behandlungsschemata
Vincristin Vinblastin, Vindesin und Vinorelbin mit geringerer Neurotoxizität	G 1 – 4: 35 % – 61 %	relevant bei > 2 mg/ relevant	4 – 10 mg/m ² , schwere CIPN bei Dosen von 15 – 20 mg/m ² ; Risikofaktor: CMT1A-Neuropathie; gleichzeitige Gabe von Azol- Antimykotika
Beispiele; kein Anspruch auf Vollständigkeit, modifiziert aus [1034] , [1177] , [1178] , [1179] , [1180] , [1181] CIPN, Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie; CMT1A, Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung Typ 1A; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; G, CTCAE-Einstufung; i.v. intravenös; nab-Paclitaxel, albumingebundenes Paclitaxel; s.c., subkutan.			

Die Inzidenz der CIPN ist variabel aufgrund mehrerer Einflussfaktoren wie z.B. die Erfassung Chemotherapie-naiver versus vorbehandelter Patient*innen, vorbestehender anderweitiger (Diabetes, Alkohol) verursachter Polyneuropathien, voneinander abweichender Assessment Scores wie CTCAE v3.0/v4.0/v.5.0, assoziierter Komorbiditäten wie Gewichtsverlust.

Nach Beendigung der neurotoxischen Chemotherapie klingen die CIPN-Beschwerden im Allgemeinen nach einer unterschiedlich langen Plateau-Phase allmählich über Monate ab. Im Anschluss an eine Platin-basierte Chemotherapie kann die neurologische Symptomatik allerdings durch Verbleib der aktiven Noxe im Nerven bis zu drei Monate weiter fortschreiten (Coasting-Phänomen).

9.2.3.2 **Klinische Charakterisierung der wirkstoffspezifischen toxischen Neuropathie**

In der nachfolgenden Tabelle ist die klinische Charakterisierung der wirkstoffspezifischen toxischen Neuropathie dargestellt.

Tabelle 69: Klinische Charakterisierung der wirkstoffspezifischen toxischen Neuropathie antineoplastischer Substanzen

Wirkstoff/ Häufigkeit Schädigungstyp	besondere Merkmale, Kommentare	Verlauf und Remission
Bortezomib i.v. S +++ , P M++ A +++	sensorisch: schmerzhafte Parästhesien, kälteinduzierte Schmerzen, Allodynie, Taubheitsgefühl, Vibrationsempfinden lange erhalten motorisch: 5 % – 10 % Krämpfe, Faszikulationen, Schwäche autonom: orthostatische Hypotonie, HRV ↓, 10 % gastrointestinale Motilitätsstörung mit Durchfall und Gastroparese 50 % small fibre Beteiligung	Remission bei 64 % - 85 % der Pat., 60 % Besserung innerhalb von 10 Tagen, 50 % - 85 % in 2 - 4 Monaten, aber anhaltende Restsymptome bei 25 % möglich
Brentuximab Vedotin S ++ M++ C	sensorisch: Parästhesien, Verlust Vibrationsempfinden motorisch: 9 % – 28 % akute Neurotoxizität als häufigstes Abbruchkriterium, sehr gelegentlich Myopathie	Erholung in 50 % – 65 % der Fälle innerhalb von 10 – 13 Wochen, in 74 % nach 2 Jahren selten schwer, abgesehen von seltenen schweren motorischen Neuropathien
Carboplatin S ++ M + A +	siehe Cisplatin; Parästhesien, Ataxie, weniger Schmerzen, seltener und weniger schwerwiegend als bei Cisplatin, meist bei höheren Dosen auftretend	möglich, ähnlich wie Cisplatin

Wirkstoff/ Häufigkeit Schädigungstyp	besondere Merkmale, Kommentare	Verlauf und Remission
Cisplatin S +++ M + A + L, C (30 %)	sensorisch: alle Modalitäten, vorherrschend Parästhesien und Taubheit, weniger Schmerzen, orthostatische Störungen, mitunter keine proximale oder distale Betonung, sensorische Ataxie bei > 600 mg/m ²	Remission dosisabhängig und meist unvollständig, Rückbildung über mehr als 1 Jahr, bei geringeren Dosen schneller ca. 80 % der Pat. auch nach 15 Jahren objektive CIPN, bei 20 % – 40 % symptomatisch, bei 6 % behindernd, Coasting hält in der Regel 3 – 6 Monate an (20 - 40 % der Pat. mit Hodentumoren mit CIPN)
Cytarabin	geringe Neurotoxizität bei herkömmlichen Dosen, bei hohen Dosen: 1 % demyelinisierende Neuropathien (GBS-ähnlich), brachiale Plexopathie	
Eribulin S, M	sensorisch oder motorisch, Parästhesien häufigste Arzneimitteltoxizität, die zum Absetzen der Behandlung in 5 % der Fälle führt	im Allgemeinen reversibel, bei ca. 5 % der Pat. CIPN länger als ein Jahr andauernd
Gemcitabin S ++, A +	10 % Parästhesie, Myalgie mit grippeähnlichem Syndrom, fokale, multifokale Myositis bei zuvor bestrahlten Pat.	häufig nach Absetzen des Medikaments
Ifosfamid S +++, P M++	sensorische Schädigung aller Qualitäten, Schmerzen und Parästhesien, Verlust Temperaturempfinden, mitunter Schwäche in fortgeschrittenen Stadien	häufig nach Absetzen des Medikaments, über Jahre andauernd; unvollständige Rückbildung

Wirkstoff/ Häufigkeit Schädigungstyp	besondere Merkmale, Kommentare	Verlauf und Remission
Ixabepilon S +++, P M++ A +	sensorisch: schmerzhaftes Parästhesien, Brennen; distale Sensibilitätsstörung motorisch: 10 % - 16 % Schwäche autonom: selten Auftreten bei 75 % der Pat. innerhalb der ersten 3 Zyklen	verbessert sich in der Regel nach Therapieende innerhalb von 5 - 6 Wochen bis zur Remission
Nelarabin S +, M +	GBS-ähnliche Myelopathie möglich (selten), Beinschwäche, Parästhesie	
Oxaliplatin S +++ M + L, C	sensorisch <i>akut:</i> 85 % - 95 % mit akuter "Übererregbarkeit", sehr seltene distale Schwäche <i>chronisch:</i> wie Cisplatin "Übererregbarkeit" in mehr als 90 % als distale kälteinduzierte Dys- und Parästhesien inklusive Mund, Rachen, Kiefer, Arme motorisch: mehr als 30 % Krämpfe/ Faszikulationen (> 30 %), selten Priapismus	akute Toxizität: innerhalb von Stunden bis zu einer Woche chronische Toxizität: nach 3 Monaten bei 20 % - 50 % anhaltend, neurophysiologisch persistierend bei 80 % der Pat.

Wirkstoff/ Häufigkeit Schädigungstyp	besondere Merkmale, Kommentare	Verlauf und Remission
Paclitaxel Docetaxel S ++, P M++ A + L, C	mild sensorisch, schmerzhafte Parästhesien, Propriozeptionsstörung mit Ataxie 17 % proximale Schwäche mit sensorischer Neuropathie Paclitaxel (akut): Muskel-Skelett-Schmerz ^a innerhalb von 72 h in bis zu 60 % der Pat. unter Einbezug der Gelenke Docetaxel: ausgeprägter Gelenkschmerz, andere Symptome milder	leichte Symptome verschwinden innerhalb von 9 Monaten, aber 41 % - 56 % der Pat. haben auch nach einem Jahr noch Beschwerden. Die proximale Schwäche wird innerhalb von 2 - 8 Wochen nach Therapieende deutlich besser, unabhängig von sensorischer Komponente
Procarbazin	milde Neuropathie bei herkömmlichen Dosen	reversibel
Thalidomid Lenalidomid S +++, P M ++/+++ C	<i>Thalidomid:</i> Sensorik: alle Modalitäten, schmerzhafte Parästhesien, Brennen, Taubheitsgefühl, akrales Kribbeln, durch Berührung provozierbar, auch perioral motorisch: Krämpfe, Faszikulationen, 1/3 Schwäche (proximal=distal) autonom: oft Obstipation, Impotenz, Bradykardie selten; selten Tremor Lenalidomid: subklinisch sensorisch, bei ca. 50 % der Myelompat. unter Langzeittherapie	meist teilweise reversibel 90 % der Pat. 3 - 4 Monate nach Therapieende sensorisch deutlich gebessert, Verläufe über mehr als ein Jahr in älteren Thalidomid-Studien bei 75 %

Wirkstoff/ Häufigkeit Schädigungstyp	besondere Merkmale, Kommentare	Verlauf und Remission
Vincristin^b S +++ M ++ 5 % - 10 % A +++ C (30 %) Bein > Arme	sensorisch: vorherrschend; primär Schmerz- und Temperaturempfindung gestört autonom: Obstipation > orthostatische Hypotonie, Störung Blase und Sexualfunktion, motorisch: Mononeuropathien (insbesondere Unterschenkel) mit Schwäche, selten GBS ähnliche fulminante Tetraplegie ohne Entzündung früheste Manifestation nach 3 Gaben, am schwersten unter Vincristin, Raynaud-Syndrom,	sensorische Besserung nach 2 Wochen, (fast) vollständige Remission innerhalb von 2 – 3 Monaten persistierend bei 30 %, bei 14 % auch nach Jahren behindernd bei Vinorelbin mehrheitlich Remission nach Therapieende

(Beispiele; Aufzählung ohne Anspruch auf Vollständigkeit), modifiziert nach [\[1165\]](#), [\[1166\]](#), [\[1034\]](#), [\[1177\]](#), [\[1182\]](#), [\[1183\]](#), [\[1184\]](#), [\[1185\]](#)

A, autonom; C, Coasting Phänomen; CIPN, Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie; DRG, dorsales Wurzelganglion; EMG, Elektromyographie; GBS, Guillain-Barré-Syndrom; HRV, Herzfrequenzvariabilität; L, Lhermitte-Zeichen; M, motorisch; P, Schmerz; S, sensorisch;

Häufigkeit der Neuropathie: +++ häufig, ++ gelegentlich, + selten.

^a kein neuropathisches Korrelat, korreliert jedoch mit der Häufigkeit Taxan-induzierter CIPN

^b im Vergleich zu Vincristin: Vinblastin, Vindesin und Vinorelbin sind weniger neurotoxisch.

9.2.3.3 Individuelle Risikofaktoren

9.17	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 2	Zu den individuellen Risikofaktoren, die die Wahrscheinlichkeit des Auftretens und die Ausprägung der Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie erhöhen können, zählen: • Diabetes mellitus • nutritiv toxische Substanzen insbesondere Alkohol • Niereninsuffizienz • Hypothyreose • Kollagenosen/ Vaskulitiden • Vitaminmangel (z.B. B1, B6, B12, E) • HIV-Infektion • hereditäre Neuropathien (CMT-Genmutationen)	
	[1186] , [1187] , [1188] , [1189] , [1034] , [1190] , [1191] , [1177]	
	Starker Konsens	

Patient*innenindividuelle Risikofaktoren erhöhen das Risiko, eine CIPN zu entwickeln [\[1186\]](#). Diese können zum einen ursächlich in der hämatologischen oder onkologischen Erkrankung der Patientin/ des Patienten liegen, zum anderen an Begleiterkrankungen, die selbst das Risiko einer assoziierten Neuropathie beinhalten, z.B. Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, ethyltoxische Vorschädigung [\[1192\]](#). Ob letztlich auch das CIPN-Risiko durch Alkoholabusus erhöht ist, kann durch valide Studien aktuell noch nicht belegt werden, obgleich aber diese Annahme sehr naheliegend ist. Auch genetische Faktoren beeinflussen Manifestation und Schweregrad einer CIPN. So konnten Charcot-Marie-Tooth (CMT) Genmutationen identifiziert werden, die mit einer erhöhten CIPN-Suszeptibilität assoziiert sind und eine Kumulation der Schädigungsmuster verheerend sein kann [\[1193\]](#). Ob das zunehmende Alter per se zu einem erhöhten Neurotoxizitätsrisiko führt, ist weiter umstritten [\[1194\]](#), [\[1195\]](#), [\[1181\]](#).

9.2.4 Prophylaxe der Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie (CIPN)

Zur Vermeidung einer CIPN, die aktuell oder im weiteren Verlauf funktionell relevante Einbußen verursacht, ist es erforderlich, vor Einleitung einer potenziell neurotoxischen Chemotherapie vorhandene neurologische Beschwerden oder Symptome zu erkennen. Bereits erste Anzeichen einer unter der Therapie entstehenden CIPN müssen zum Anlass genommen werden, entweder symptomatisch bei wahrscheinlichen temporären Beschwerden zu unterstützen oder den Modus der onkologischen bisherigen Behandlung zu verändern.

9.2.4.1 Nicht-medikamentöse Prophylaxe der CIPN

In Bezug auf den Stellenwert der Bewegungstherapie ist die folgende Passage solange gültig bis die S3-Leitlinie Bewegungstherapie in Kraft getreten ist.

9.18	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad 0	Zur Vermeidung eines Funktionsverlustes infolge einer durch Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie kann bereits zu Beginn einer potenziell neurotoxischen Tumorthherapie eine Anleitung zum regelmäßigen Funktionstraining erfolgen.	
Level of Evidence 3	[1196] , [1197]	
	Starker Konsens	

Bewegung

Zur Prophylaxe von potenziellen Funktionsverlusten durch CIPN anhand nicht-medikamentöser Verfahren gibt es nur wenige Daten aus RCTs. Mit Blick auf präventive körperliche Bewegung zeigte eine randomisierte Studie von Kleckner, IR et al. [\[1196\]](#) an 355 Patientinnen, mehrheitlich mit Mammakarzinom, den Effekt eines zeitgleich zur Chemotherapie durchgeführten standardisierten individualisierten sechs Wochen umfassenden Lauf- und Widerstandstrainings (EXCAP cR), das die Patientinnen bei moderater Intensität zu Hause durchführen konnten. Insbesondere Symptome wie Taubheit, Parästhesien und Temperaturempfindlichkeit an den Händen waren im Vergleich zu Untrainierten gebessert, insbesondere profitierten auch ältere Patientinnen.

Bland, KA et al. [\[1197\]](#) untersuchten bei 27 mit Taxanen behandelten Patientinnen den Effekt einer während der Chemotherapie im Vergleich zu einer nach der Chemotherapie begonnen körperlichen Bewegungstherapie. Ein supervidiertes aerobes auf Muskelresistenz ausgerichtetes als auch das Gleichgewicht beübendes Training wurde 3-mal wöchentlich über einen Zeitraum von 8 - 12 Wochen angeboten. Outcomeparameter waren das EORTC QLQ-C30 Questionnaire und der CIPN20-Score. Zum Ende der 15-wöchigen Studie gab es keine Unterschiede in den sensiblen Ausfallssymptomen durch die toxische Neuropathie. Gleichzeitig konnte in der frühen Interventionsgruppe eine insgesamt höhere Kumulativedosis der Taxane appliziert werden. Dies ist argumentativ gut vorstellbar, da durch Funktionstraining das objektive Ausmaß der Schädigung nicht beeinflusst werden kann, wohl aber die dadurch bedingten funktionellen Einbußen.

Basierend darauf wird ein regelmäßiges Bewegungstraining, insbesondere der Finger- und Zehenfunktionen empfohlen, da im Rahmen CIPN bedingter sensorischer Einschränkungen mit konsekutiv auftretenden, zusätzlichen motorischen Störungen zu rechnen ist. Inwiefern ein ergänzendes Training sensorischer Qualitäten (wie z.B. in der Ergotherapie durchgeführte Übungen im Bohnenbad) oder Elektrotherapie (wie z.B. im Rahmen der physikalischen Therapie durchgeführte Zwei- oder Vierzellenbäder) zusätzlich zur Prophylaxe dienlich sind, ist derzeit ungeklärt. Unter

Beachtung der spezifischen Kontraindikationen und der ggf. vorhandenen dermatologischen Affektionen unter Chemotherapie ist ihr Einsatz grundsätzlich denkbar.

Im Rahmen der nicht medikamentösen Therapie der CIPN stellen das sensomotorische Training und eventuell auch das Vibrationstraining neue Optionen dar (siehe hierzu [Kapitel 9.2.5.1](#)). Ob diese Maßnahmen auch prophylaktisch erfolgreich sind, ist zurzeit noch ungeklärt.

Akupunktur

Studien zur prophylaktischen Akupunkturbehandlung zur Vermeidung einer CIPN sind inkonsistent. Greenlee, H et al. [\[1198\]](#) sah an 63 mit Taxanen behandelten Patientinnen keinen Effekt, währenddessen Chan, YT et al. 2021 (Metaanalyse, 1.189 Pat., [\[1199\]](#)) zumindest einen möglichen adjuvanten Nutzen bei Patientinnen mit Mammakarzinom andeuten („suggest“). Das Sicherheitsprofil bei der Akupunktur ist ausgeprägt, eine placebokontrollierte Studie methodenbedingt sicher schwer durchführbar. Empfehlungen bzw. Statements zum Stellenwert der Akupunktur in der Prophylaxe sind in der S3-Leitlinie Komplementärmedizin hinterlegt.

9.2.4.1.1 Kryotherapie und mechanische Kompression

9.19	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Zur Reduktion der Inzidenz und/oder des Schweregrades einer Taxan-induzierten Polyneuropathie können Patient*innen, prophylaktisch mit einer Kryotherapie oder Kompressionstherapie behandelt werden. Für andere antineoplastische Substanzen ist die Evidenzgrundlage für oder gegen eine Empfehlung nicht ausreichend.	
Level of Evidence 2	[1200] , [1201] , [1202] , [1203] , [1204] , [1205] , [1206] , [1207] , [1208] , [1209] , [1210] , [1211]	
	Starker Konsens	

Kryotherapie ruft durch die zeitgleich zur Chemotherapie erfolgende Applikation von Kälte eine periphere Vasokonstriktion hervor und minimiert somit die Perfusion der Akren mit potenziell neurotoxischen Substanzen (siehe auch [Kapitel 8.2](#): Tumorthherapie-induzierte Hauttoxizität, Abschnitt Alopezie, Kopfhautkühlung). Ein Kontrollparameter dieses Ansatzes ist die häufig im Vergleich zur Gegenseite offensichtliche Temperaturdifferenz. Eingesetzt werden hierbei frozen gloves (FG) und socks (FS), die zuvor aufwendig vorbereitet und zum Erhalt der niederen Temperatur im Verlauf der Behandlung wiederholt ausgetauscht werden müssen. Zudem gibt es den Ansatz der mechanischen Kompression, der bedingt durch ein mechanisches Hindernis (meist chirurgische Handschuhe, die die eigentliche Handgröße leicht unterschreiten) ebenso die akrale Perfusion herabsetzen soll. Studien zu beiden Verfahren, entweder solitär oder kombiniert, mehrten sich in den letzten Jahren, wobei beide Methoden insbesondere in der Taxanbehandlung bei Mammakarzinom-Patientinnen intensiv untersucht wurden. Gleichzeitig muss

eingräumt werden, dass keines der Verfahren weder Kryotherapie noch Kompressionstherapie standardisiert wurde und somit keine interindividuelle Vergleichbarkeit der Ergebnisse möglich ist, noch ein standardisierter Algorithmus zur technischen Durchführung gegeben werden kann.

Es konnte gezeigt werden, dass der prophylaktische Einsatz der Kryotherapie höhere kumulative Dosen der Taxane ermöglicht [1209]. Basierend auf klinischen und PRO war die Inzidenz der CIPN unter präventiver Kryotherapie in prospektiven und randomisierten Phase-II-Studien geringer [1210], [1210], [1204]. Insbesondere relevant ist die Tatsache, dass duale Studienprotokolle beider Verfahren offenbarten, dass der alleinige Effekt der Kompressionstherapie dem der Kryotherapie gleichkommt („just as effective as cryotherapy“). Aufgrund der limitierten Fallzahlen sind unter diesen Fragestellungen weitere multizentrische randomisierte Studien erforderlich.

Die ASCO-Leitlinie [1190] gibt für beide Verfahren keine Empfehlung ab, die Leitlinie der ESMO empfiehlt die Kryotherapie auf II, C Niveau und die Kompressionstherapie wird mit der Empfehlung III, C konsentiert.

Nachfolgend werden die Studien, die fast alle bei Taxantherapien durchgeführt wurden, in der Übersicht zusammengefasst (Tabelle 70). Ein Analogieschluss zur Wirksamkeit der Kryotherapie bzw. Kompressionstherapie bei anderen Chemotherapien ist nicht ohne weiteres möglich. Bei Cisplatin liegt z.B. die Neurotoxizität in einer Ganglionopathie begründet, sodass periphere Maßnahmen wenig erfolgversprechend sind.

Tabelle 70: Kryotherapie und mechanische Kompression Studien bei taxanhaltiger Chemotherapie

Studie/Referenz	Anmerkungen
[1200]	n = 180, Taxane, FG, 1/3 Abbruchrate, kein Effekt im CIPN 20 Score, aber deutliches Ansprechen der Plus-Symptomatik in den Händen und Besserung der Feinmotorik, Füße nicht einbezogen
[1201]	n = 38 (43 eingeschlossen), Taxane (nab-Paclitaxel), FG versus SG, (doppelt an Gegenseite, somit intraindividuelle Vergleichsdaten), beide Methoden reduzieren vergleichbar gut CIPN Inzidenz (CTCAE ≥ 2 , PNQ $\geq D$), Füße ausgespart, keine Kontrollgruppe, Fazit: Behandlung effektiv, SG allein vermutlich in der Potenz ausreichend
[1202]	n = 40 vs. 39 in Kontrollgruppe, Paclitaxel, FG 2x2 an Händen und Füßen; Eis alle 15 min erneuert in speziell gefertigten Stoffhandschuhen über komplette Infusionszeit, CIPN Inzidenz 100 % (Kontrollgruppe) vs. 48 % (FG Gruppe) anhand FACT/GOG-Ntx. Kritik: Questionnaires, sehr subjektiv, nicht verblindet
[1203]	n = 42, nab-Paclitaxel, 2 SG an dominanter Hand, gegenseitige Hand als Kontrollhand, parallele Thermographie mit signifikanter Temperaturdifferenz unter SG, deutlicher Effekt: sensorische Neuropathie (21 % versus 76 % an Kontrollhand); motorische Neuropathie (26 % versus 57 % an Kontrollhand),

Studie/Referenz	Anmerkungen
	Kritik: nur CTCAE und PNQ Questionnaires
[1204]	n = 40, Paclitaxel, Kumulativdosis 960 mg/m ² als Kriterium, FG an dominanter Hand und Fuß, Vergleich intraindividuell mit der Gegenseite, dtl. geringere CIPN Inzidenz gemessen klinisch sensibel (taktile Berührung, Temperatursensibilität) und im PNQ Score an Händen und Füßen
[1205]	n = 49, Paclitaxel, 2 SG an jeder Hand (Kontrolle), dazu an Interventionshand 2 engere zusätzliche SG; kein Effekt im Seitenvergleich (sensible CTCAE Grad ≥ 2 Neuropathie: 31 % versus 37 %, motorische Neuropathie: 4 % versus 6 %), wenngleich Temperaturrückgang objektivierbar
[1206]	n = 62, Paclitaxel und Docetaxel, Vgl. Hilotherapie versus FG jeweils anhand und Fuß einseitig intraindividuell, unter Hilotherapie weniger CTCAE ≥ 2 Neuropathie (44 % versus 61 %) und Nail Toxicity, auch bessere Verträglichkeit der Hilotherapie gegenüber FG
[1207]	Pilotstudie Kryotherapie, n = 20, Paclitaxel, Kühlung eines Armes, Gegenseite als Kontrolle, Erhalt der Amplitude und Nervenleitgeschwindigkeit bei sensibler Stimulation, tendenziell weniger subjektive CIPN, aufgrund der geringen Fallzahl nicht aussagekräftig
[1208]	n = 29, Paclitaxel, hoher drop out bis auf restliche 7 Studienteilnehmende, Kryotherapie mit FG/FS einseitig, intraindividueller Vergleich, kein Unterschied CIPN Inzidenz in Neuropathic Pain inventory, BPI, QST, Testung von Vibration und Pinprick
[1209]	n = 119 Pat. (bei Eintritt CIPN behandelt) vs. 96 Pat. (prophylaktisch behandelt), Paclitaxel, FG/FS, Fazit: unter prophylaktischer Kryotherapie hat sich der Anteil der Pat.mit erreichter Kumulativdosis (720 mg/m ²) erhöht (77 % versus 64 %)
[1210]	n = 22 versus n = 22 Kontrollen, Paclitaxel, FG und FS signifikant deutlich geringere CIPN-Inzidenz (FACT-NTX score (41 vs. 73 %), CTCAE ≥ 2 sensorische und motorische Neuropathie, PNQ ≥ D)
SG: Surgical gloves, FG: Frozen gloves	

9.2.4.2 Medikamentöse Prophylaxe der CIPN

9.20	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Level of Evidence 1	Es besteht keine wirksame medikamentöse Prophylaxe der Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie.	
	[1212] , [1213] , [1214] , [1215] , [1216] , [1217] , [1218] , [1219] , [1220] , [1221] , [1222] , [1223] , [1224] , [1225] , [1226] , [1227] , [1228] , [1229] , [1230] , [1231] , [1232] , [1233] , [1234] , [1235] , [1236] , [1237] , [1238] , [1239] , [1240] , [1241] , [1242] , [1243] , [1244] , [1245] , [1246] , [1247] , [1248] , [1249] , [1250] , [1251] , [1252] , [1253] , [1254] , [1255] , [1256] , [1257] , [1258] , [1259] , [1260] , [1261] , [1262] , [1263] , [1264] , [1265] , [1266] , [1267] , [1268]	
	Starker Konsens	

Standardisierte prophylaktische Maßnahmen oder kausale Therapieansätze stehen für die CIPN bisher nicht zur Verfügung. Somit haben Prävention und Früherkennung der CIPN höchste Priorität [\[1246\]](#), [\[1269\]](#), [\[1191\]](#), [\[1177\]](#), [\[1034\]](#).

In der initialen Version der Leitlinie wurden die in Studien geprüften Substanzen alphabetisch diskutiert. Für alle genannten Substanzen in diesem Kapitel erfolgte erneut eine de novo Recherche.

Die nachfolgende Tabelle gibt dazu einen Überblick und verweist zur genaueren Datendarstellung bei Notwendigkeit auf die Evidenztabelle. Für weitere genauere Ausführungen wird auf die Vorversion der S3-Leitlinie Supportive Therapie verwiesen.

Tabelle 71: Studien zur medikamentösen Prophylaxe der CIPN

CIPN-Prophylaxe	Neurotoxische Substanz	Literatur	Statement
Acetyl-L-Carnitin	Taxane	[1244]	keine wirksame medikamentöse Prophylaxe der CIPN
	Sagopilone	[1267]	
Alpha-Liponsäure	Cisplatin/Oxaliplatin	[1245]	
Acetylcystein	Oxaliplatin	[1246]	
Calcium und Magnesium	Oxaliplatin	[1247]	
	Oxaliplatin	[1248]	
Calmangafodipir	Oxaliplatin	[1249]	
Duloxetine	Oxaliplatin	[1250]	
	Oxaliplatin	[1251]	
L-Carnosin	Oxaliplatin	[1252]	
GM1	Oxaliplatin	[1253]	
	Taxanes	[1254]	
	Oxaliplatin	[1255]	
Goshajinkkigan	Platin und Taxan	[1256]	
Metformin	Oxaliplatin	[1257]	
Pregabalin	Oxaliplatin	[1258]	
Pregabalin	Paclitaxel	[1268]	
Gabapentin	Paclitaxel	[1259]	
Topiramat	Oxaliplatin	[1260]	
Venlafaxin	Oxaliplatin	[1261]	
Vitamin B	Taxane, Oxaliplatin, Vincristin	[1270]	

CIPN-Prophylaxe	Neurotoxische Substanz	Literatur	Statement
Vitamin E	verschiedene, u.a. Platin, Paclitaxel	[1262] , [1263] , [1264]	
Minocyclin	Oxaliplatin	[1265]	
	Paclitaxel	[1267]	

9.2.5 Therapie von bestehender Chemotherapie-induzierter peripherer Neuropathie

9.2.5.1 Nicht-medikamentöse Interventionen

9.2.5.1.1 Bewegung und Funktionstraining

In Bezug auf den Stellenwert der Bewegungstherapie ist die folgende Passage solange gültig bis die S3-Leitlinie Bewegungstherapie in Kraft getreten ist.

9.21	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Bei manifester Chemotherapie-induzierter Polyneuropathie sollte zur Verbesserung der Funktionalität eine Bewegungstherapie erfolgen: Dies kann enthalten: • Balanceübungen • sensomotorisches Training • Koordinationstraining • Vibrationstraining • (Feinmotoriktraining)	
Level of Evidence 2	[1245] , [1271] , [1272] , [1273] , [1274] , [1275] , [1276]	
	Starker Konsens	

Die Datenlage zur Prophylaxe und Behandlung der CIPN mit nicht-medikamentösen Maßnahmen bleibt weiterhin begrenzt und in ihrer Aussagekraft limitiert. Die ASCO-Leitlinie „Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical practice Guideline Update“ [\[1190\]](#) konsentiert hierfür keine Empfehlung, die ESMO-Leitlinie [\[1034\]](#) verankert eine diesbezügliche II, B Empfehlung für körperliche Aktivität unter professioneller Anleitung oder im Selbstmanagement. Der Bewegungstherapie wird zukünftig ein eigener Leitlinienbereich zugewiesen, sodass

an dieser Stelle zur ausführlichen Darstellung auf diese verwiesen werden darf.

Guo, S et al. (2022, [\[1277\]](#)) stellten in einer aus 1.309 recherchierten Studien eine 16 Arbeiten umfassenden Metaanalyse zusammen. Diese bildet einen nachweislichen Effekt der körperlichen Intervention sowohl auf die Lebensqualität als auch die Verbesserung neuropathischer Schmerzen als auch der Muskelfunktion der Extremitäten und des Gleichgewichts ab. Beispielhaft seien hierfür Studien von Kneis, S et al. 2019 [\[1271\]](#), Zimmer, P et al. 2018 [\[1272\]](#), Dhawan, S et al. 2020 [\[1273\]](#) und Streckman, F et al. 2019, [\[1274\]](#) mit klarem Votum für Ausdauertraining, sensomotorisches Training und Gleichgewichtstraining in dieser Patient*innengruppe genannt. Limitierend sind weiterhin uneinheitlich definierte und inkonsistent genutzte Outcome-Parameter der Studienprotokolle, die einerseits jeweils objektive und (persönlichkeitsgefärbte) subjektive Parameter umfassen als auch häufig für die Fragestellung nicht aussichtsreich aussagekräftige neurologische Untersuchungsbefunde (Reflexstatus, Nervenleitgeschwindigkeiten) inkludieren [\[1275\]](#).

Zur Testung und zum Training der Feinmotorik der oberen Extremität existieren im Hinblick auf die Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie keine Daten. Einzig in einer Studie [\[1276\]](#) wurde die manuelle Geschicklichkeit der oberen Extremitäten mit dem Purdue Pegboard untersucht. Die Proband*innen saßen an einem Schreibtisch und das Purdue Pegboard wurde vor ihnen platziert. Jede obere Extremität wurde separat getestet. Die Proband*innen wurden angewiesen, so viele Stifte in die Spalten der Stecktafel zu stecken, bis sie aufgefordert wurden, aufzuhören. Die Anzahl der Stifte, die in 30 Sekunden gesetzt wurden, wurde aufgezeichnet. Jede obere Extremität wurde zweimal getestet und ein Mittelwert wurde für jede Extremität berechnet.

Ein Feinmotoriktraining wird aufgrund der einfachen Durchführbarkeit und der nebenwirkungsfreien Anwendung eingesetzt. Ob das Training eine positive Effektivität auf die periphere Neuropathie hat, ist unklar.

9.2.5.1.2

Akupunktur

Zum Stellenwert der Akupunktur wird auf die [S3-Leitlinie Komplementärmedizin](#) verwiesen.

9.2.5.2

Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie der CIPN ist auf die Reduktion der Plus-Symptomatik gerichtet, limitiert also neuropathisch bedingte Schmerzen und damit störende sensible Symptome (wie Brennen, Stechen, Missempfindungen, Temperaturempfindlichkeit). Bei Einleitung einer symptomatischen Therapie sind für die Auswahl des Wirkstoffes der Schmerzcharakter, bestehende Komorbiditäten und die Relevanz potenzieller Nebenwirkungen (hierbei insbesondere die Beeinträchtigung der Fahrtauglichkeit durch Sedierung oder hierdurch bedingte Fallneigung bei ataktischen Patient*innen) ausschlaggebend. Hierbei spielen individuelle Begleitumstände der Patient*innen wie Ängstlichkeit, Verstimmung, Schlafstörungen und Zentralisierung des Schmerzes (insbesondere relevant bei Hyperalgesie und Allodynie) eine erhebliche Rolle [\[1278\]](#). Diese bedingen zum einen eine Senkung der individuellen Schmerzschwelle der Patient*innen und bieten somit gleichzeitig einen aussichtsreichen zusätzlichen Ausgangspunkt für eine erfolgreiche medikamentöse Therapie. Wichtig ist hierbei, zur Verhinderung der Chronifizierung des (neuropathischen) Schmerzes möglichst frühzeitig medikamentös zu intervenieren.

Insbesondere SSNRI aber auch Membranstabilisatoren und Opiode greifen hier in Prozesse der zentralen Sensitivierung ein und aktivieren gestörte descendierende Bahnen, die den Schmerz inhibieren [1164], [1191].

9.2.5.2.1 Antidepressiva vom SSNRI Typ

Duloxetin

9.22	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Eine Therapie der neuropathischen Schmerzen* bei Chemotherapie-induzierter Polyneuropathie mit Duloxetin sollte angeboten werden. (OFF-LABEL) *Unter neuropathischen Schmerzen sind alle unangenehmen sensiblen Plus-Symptome zu verstehen wie Brennen, Ziehen, Drücken, Bohren oder Reißen, die infolge einer Schädigung am somatosensiblen Nervensystem entstehen. Ein Taubheitsgefühl oder schmerzloses Kribbeln gehört nicht dazu und ist medikamentös kaum zu beeinflussen.	
Level of Evidence 1	[1279], [1280], [1281], [1282], [1283], [1284]	
	Starker Konsens	

Duloxetin gehört als Vertreter der SSNRI (Selektive Serotonin Noradrenalin Reuptake Inhibitoren) zu den antidepressiv wirksamen Substanzen. Ihm galt die Mehrzahl der bisher zur CIPN durchgeführten klinischen Studien

Die initiale Cross-over-Studie von Smith, DC et al. mit 231 Patienten untersuchte placebokontrolliert den Effekt von Duloxetin über 35 Tage in der Therapie der CIPN (Tagesdosis Duloxetin 30 mg/d 1 - 14, dann 60 mg/d 15 - 35) [374]. Einschlusskriterien waren mit Platinderivaten oder Taxanen behandelte Patienten und einer Neuropathie nach NCI-CTCAE Skala und mindestens 4/10 Punkten auf einer visuellen Neuropathie-Schmerzskala. Patienten in der Duloxetin-Kohorte (vor Cross-over) berichteten über eine signifikante Abnahme des neuropathischen Schmerzes im brief pain inventory (BPI), wobei auch in der Placebogruppe ein beachtlicher Placeboeffekt bestand (59 % vs. 38 %). Der Effekt war in der mit Platinderivaten behandelten Gruppe deutlich ausgeprägter. Eine höhere emotionale Stabilität (erfasst anhand der EORTC QLQ-C30 subscale) sagte ein vierfach wahrscheinlicheres Ansprechen auf Duloxetin voraus.

Nachfolgende Untersuchungen von Hirayama, Y et al. [1283] (2015, n = 34, Vergleich 40 mg Duloxetin versus 1,5 mg Vitamin B12, jeweils vier Wochen im cross-over; [1283]) als auch Matsuoka, H et al. [1284] (2019, n = 70 (jeweils therapieresistent auf eine Kombination aus Pregabalin und Opioiden), 20 oder 40 mg Duloxetin versus Placebo, allerdings nur über zehn Tage)) zeigten einen klinischen Effekt (unter anderem auf Taubheit und Schmerz

Die Zulassung von Duloxetin besteht in Deutschland zur Behandlung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie. Die ASCO-Leitlinie [1189] spricht eine

moderate Empfehlung zum Einsatz der Substanz aus, die ESMO-Leitlinie [\[1034\]](#) empfiehlt sie auf dem I, B Level.

Venlafaxin

9.23	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Eine Therapie der neuropathischen Schmerzen* bei Chemotherapie-induzierter Polyneuropathie mit Venlafaxin kann erwogen werden¹ (OFF-LABEL). *Unter neuropathischen Schmerzen sind alle unangenehmen sensiblen Plus-Symptome zu verstehen wie Brennen, Ziehen, Drücken, Bohren oder Reißen, die infolge einer Schädigung am somatosensiblen Nervensystem entstehen. Ein Taubheitsgefühl oder schmerzloses Kribbeln gehört nicht dazu und ist medikamentös kaum zu beeinflussen.	
Level of Evidence 3	[1285] , [1282]	
	Starker Konsens	

¹ Laut GBA-Beschluss (basierend auf der Bewertung der Kommission des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) der Expertengruppe Off-Label im Fachbereich Neurologie/Psychiatrie nach § 35c Abs. 1 SGB V zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zur Anwendung von Venlafaxin im Anwendungsgebiet „neuropathischer Schmerz“ zur Umsetzung in der Arzneimittel-Richtlinie vom 9. Oktober 2013) ist "der Off-Label Einsatz von Venlafaxin nicht gerechtfertigt". Die dortige Formulierung lautet: „Die Daten zur Prophylaxe der schmerzhaften Neuropathie nach oxaliplatinhaltiger Chemotherapie sind interessant, jedoch ist eine einzige Studie mit 42 Teilnehmern nicht ausreichend, darauf einen Off-Label Einsatz zu begründen. Weitere Studien sind nötig, um diesen Effekt zu bestätigen...."

Venlafaxin gehört ebenfalls zu den SSNRI und ist primär antidepressiv wirksam. Die Wirkung von Venlafaxin bei CIPN wurde bislang nur in einer randomisierten, doppelblinden Studie bei Patient*innen mit einer Oxaliplatin induzierten akuten Neurotoxizität und im weiteren Verlauf der Oxaliplatin-Gabe untersucht (48 Patient*innen in zwei Behandlungsarmen placebokontrolliert, [\[1285\]](#)). Als Intervention wurde zunächst 1h vor der Therapie mit Oxaliplatin 50 mg Venlafaxin i.v. verabreicht, anschließend retardierte Präparate an den Tagen 2 - 11 nach Chemotherapie in einer Tagesdosis von 75 mg Venlafaxin. Der Prozentsatz der Patient*innen mit vollständigem Abklingen der akuten Neurotoxizität wurde als primärer Endpunkt definiert und anhand einer numerischen Analogskala (NRS) bewertet. Hier zeigte sich ein deutlicher Vorteil für die mit Venlafaxin behandelte Gruppe, in der 31,3 % einen kompletten und 68,8 % einen mindestens 50%igen Rückgang der Symptome der akuten Neurotoxizität (NPSI; Neuropathic Pain Symptom Inventory) beschrieben (im Gegensatz zu 5,3 % und 26,3 % unter Placebo ($p < 0,05$)). Die akute Neurotoxizität umfasste Zeichen sensibler Plus-Symptome, wie kälteinduzierter Schmerzen, und den Funktionsstatus. Auch die chronische Neurotoxizität drei Monate nach Ende der Intervention war in der Venlafaxin-Gruppe deutlich geringer

Farshchian, N et al. [\[1282\]](#) zeigten in drei Gruppen mit jeweils 52 Patient*innen, dass die SSNRI gegenüber einem Placebo einen signifikanten Effekt auf sensorische, motorische und die Hirnnerven umfassende Neuropathie besitzen und dass der Anteil gebesserter Patient*innen unter Duloxetine gegenüber Venlafaxin überwiegt.

Gleichzeitig sei angemerkt, dass es in dieser Studie keine klare klinische oder PRO-basierte Definition der Neuropathie gibt. In der aktuellen ASCO-Leitlinie zur CIPN ist Venlafaxin nicht enthalten, in der ESMO-Leitlinie gibt es dazu eine II, C Empfehlung.

Häufigere, aber eher mild ausgeprägte Nebenwirkungen der SSNRI beinhalten Übelkeit, Mundtrockenheit, Schläfrigkeit und Schwindel, Kopfschmerz und Ängstlichkeit, Verstopfung und Sexualfunktionsstörungen, bei Venlafaxin auch eine Neigung zur arteriellen Hypertonie. Auch wenn Laborkontrollen nicht vorgeschrieben sind, kann eine Erhöhung der Transaminasen eintreten. Vorsicht ist ebenso bei Niereninsuffizienz (Kreatinin Clearance < 30 ml/min) geboten. SNRI können den hepatischen Metabolismus von Tamoxifen beeinflussen und somit dessen Umwandlung in aktive Metabolite verlangsamen.

9.2.5.2.2 Trizyklische Antidepressiva

Amitriptylin

9.24	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Eine Therapie der neuropathischen Schmerzen* bei Chemotherapie-induzierter Polyneuropathie mit Amitriptylin kann unter Berücksichtigung des ausgeprägten Nebenwirkungspotentials erwogen werden. *Unter neuropathischen Schmerzen sind alle unangenehmen sensiblen Plus-Symptome zu verstehen wie Brennen, Ziehen, Drücken, Bohren oder Reißen, die infolge einer Schädigung am somatosensiblen Nervensystem entstehen. Ein Taubheitsgefühl oder schmerzloses Kribbeln gehört nicht dazu und ist medikamentös kaum zu beeinflussen.	
Level of Evidence 2	[1286]	
	Starker Konsens	

Amitriptylin gilt als Blocker der Natriumkanäle als Membranstabilisator, vermittelt jedoch auch Effekte der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Serotonin. Dies erklärt seine stimmungsstabilisierende Wirkung in höheren Dosen, in geringeren Dosen ist es in Deutschland zur Therapie des neuropathischen Schmerzes zugelassen.

Lediglich eine randomisierte Studie untersuchte die therapeutische Wirksamkeit von Amitriptylin auf die CIPN bei 44 Patient*innen über acht Wochen placebokontrolliert [\[1286\]](#). Amitriptylin wurde in einer Dosis von jeweils 10 oder 25 mg begonnen und schrittweise bis auf 50 mg pro Tag bei Verträglichkeit erhöht. Erfasst wurden Parameter der Schmerzintensität, Taubheit und Parästhesien gepaart mit einer neurologischen Untersuchung. Wesentliche modulierende Parameter wie Angst und Depression sowie Lebensqualität wurden erfasst. Insgesamt war das klinische Ausmaß der Neuropathie sehr gering (20 Pat. mit sensibler Neuropathie Grad 1, 11 Pat. Grad 2; 19 Pat. mit Schmerz, 15 Pat. mit Jucken). Das Ausmaß durch Intervention zu bessernder Symptome war somit gering. Insgesamt konnten Kautio et al. eine

geringe nicht signifikante Verbesserung der CIPN unter Amitriptylin nachweisen, die sich primär in der Lebensqualität abbilden ließ. Bei guter Methodik kann aufgrund der genannten Limitationen und zu geringen Zahl der Studienteilnehmer ein verpasster Therapieeffekt zumindest nicht ausgeschlossen werden. Bemerkenswert sind ausbleibende Nebenwirkungen auch unter der 50 mg Tagesdosis.

Die ASCO-Leitlinie positioniert sich moderat gegen die Einnahme von Amitriptylin, die ESMO-Leitlinie konsentiert hierfür eine II, C Empfehlung. Bei den fehlenden alternativen Behandlungsoptionen der CIPN insgesamt kann bei ausgewählten Patient*innen mit (sensiblen) Plus-Symptomen unter Risiko-Nutzen-Abwägung Amitriptylin eingesetzt werden. Insbesondere Vigilanz gilt hierbei älteren Patient*innen, die durch Müdigkeit, ungerichteten Schwindel und Hypotonie insbesondere bei vorbestehender Gangstörung und sensibler Ataxie einer deutlichen Sturzgefahr ausgesetzt sind.

Für Nortriptyline gibt es basierend auf einer Studie von Hammack, JE et al. [1287] (n = 51, maximale Dosis 100 mg tgl.), keine Empfehlung zur Einnahme bei CIPN (ESMO II, D).

9.2.5.2.3 Antiepileptika

Calcium-Kanal-Blocker

Gabapentin und Pregabalin gehören durch ihre Bindung an spannungsabhängige Calciumkanäle nociceptiver Neurone ebenso zu membranstabilisierenden Substanzen, die am peripheren aber auch zentralen Nervensystem wirken. Beide Substanzen sind in Deutschland zur Behandlung des peripheren neuropathischen Schmerzes zugelassen, Pregabalin auch gegen zentralen Schmerz [1191]. Sie haben ihre Berechtigung in der Behandlung des neuropathischen Tumorschmerzes [1269]. Das Nebenwirkungsprofil beider Substanzen umfasst eine gewisse Müdigkeit und ungerichteten Schwindel insbesondere bei zu rascher Eindosierung, unter Pregabalin treten mitunter periphere Ödeme, eine Gewichtszunahme und Reizbarkeit bis Aggressivität auf, die den Abbruch der Behandlung erfordern.

Gabapentin

9.25	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Eine Therapie der neuropathischen Schmerzen* bei Chemotherapie-induzierter Polyneuropathie mit Gabapentin kann erwogen werden. *Unter neuropathischen Schmerzen sind alle unangenehmen sensiblen Plus-Symptome zu verstehen wie Brennen, Ziehen, Drücken, Bohren oder Reißen, die infolge einer Schädigung am somatosensiblen Nervensystem entstehen. Ein Taubheitsgefühl oder schmerzloses Kribbeln gehört nicht dazu und ist medikamentös kaum zu beeinflussen.	
Level of Evidence 1	[1288], [1289]	
	Starker Konsens	

Der therapeutische Effekt von Gabapentin wurde in einer multizentrischen, doppelblinden Cross-over-Studie untersucht [1288]. Eingeschlossen wurden 115 Patient*innen nach oder während Chemotherapie mit mindestens seit einem Monat bestehender CIPN (neuropathischer Schmerz ≥ 4 der Numerischen Analogskala (NRS) oder $\geq$ Stufe 1 der ECOG Neuropathie Skala (ENS). Nach 6-wöchiger Gabapentin-Gabe (schrittweise steigend bis zu einer Dosis von 2400 mg/d) folgte eine 2-wöchige Auswaschperiode mit anschließendem Cross-over. Ein signifikanter Benefit der mit Gabapentin behandelten Patient*innen konnte nicht gezeigt werden, wenngleich das Ausmaß des Schmerzes auf der numerischen Skala relativ gering war (Baseline 4,3/10) und unter anderem eine Neuropathie entsprechend der ENS-Skala mit 1.9 Baseline Score relativ unerheblich sein dürfte. Eine spürbare Besserung in einer solchen Kohorte ist sicher schwer zu erfassen, zumal auch Patient*innen mit „bloßer Taubheit“ von Medikation grundsätzlich nicht profitieren und die Aussage methodisch somit erheblich schwächen.

Neuere Studien zum Gabapentin wurden von Magnowska, M et al. [1289] durchgeführt. Von 61 mit Paclitaxel und Carboplatin behandelten Frauen entwickelten 48 eine CIPN, die sowohl in PRO als auch klinisch neurologischer Untersuchung hinsichtlich charakteristischer neuropathischer Symptome (Parästhesien, Schmerz, Krämpfe, klassische Provokationsfaktoren) erhoben wurden. 20/61 Patientinnen qualifizierten sich für eine Gabapentin Therapie (Tagesdosis 900 mg tgl.), was zu einer signifikanten Besserung der neuropathischen Symptomatik, insbesondere auch des Schmerzes, führte. Trotz sicher berechtigter Kritik an kleiner Fallzahl, fehlender Placebogruppe und sogar relativ niedriger Gabapentin Dosis zeigen diese Daten einen klaren und dem Wirkmechanismus des Medikamentes entsprechenden klinischen Effekt, der durch eine sorgsame Identifikation geeigneter Patientinnen herausgearbeitet werden konnte.

Zusammenfassend kann trotz begrenzter und heterogener Datenlage unter Beachtung der häufig störenden sedierenden Nebenwirkung sowie häufigen Schwindels bei Patient*innen mit klassischer Plus-Symptomatik Gabapentin eingesetzt werden, insbesondere wenn therapeutische Alternativen limitiert sind. Eine vorsichtige Eindosierung sollte neben der Vermeidung von Nebenwirkungen gleichzeitig die Möglichkeit geben, einen potenziell erst im Verlauf einsetzenden Therapieeffekt zu erkennen und weitere Dosissteigerungen vermeidbar machen. Gabapentin wird von in der ASCO-Leitlinie zur CIPN nicht empfohlen, die ESMO-Leitlinie empfiehlt es ebenfalls nicht (II, D Level).

Pregabalin

9.26	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Eine Therapie der neuropathischen Schmerzen* bei Chemotherapie-induzierter Polyneuropathie mit Pregabalin sollte angeboten werden. *Unter neuropathischen Schmerzen sind alle unangenehmen sensiblen Plus-Symptome zu verstehen wie Brennen, Ziehen, Drücken, Bohren oder Reißen, die infolge einer Schädigung am somatosensiblen Nervensystem entstehen. Ein Taubheitsgefühl oder schmerzloses Kribbeln gehört nicht dazu und ist medikamentös kaum zu beeinflussen.	
Level of Evidence 1	[1290] , [1281] , [1291]	
	Starker Konsens	

Eine doppelblind randomisierte kontrollierte Studie bei 120 Patient*innen mit CIPN-assoziierten neuropathischen Schmerzen untersuchte in vier Gruppen die Wirkung von Amitriptylin (einschleichende Dosierung bis zu 100 mg/d) versus Gabapentin (einschleichend bis zu 3 x 900 mg/d) versus Pregabalin (einschleichend bis zu 2 x 300 mg/d) versus Placebo [\[1290\]](#). In allen vier Gruppen reduzierte sich das Schmerzlevel signifikant, am deutlichsten zeigte sich die Verbesserung im Pregabalin-Arm (im Vergleich zu Amitriptylin $p = 0,003$, zu Gabapentin $p = 0,042$ und zu Placebo ebenfalls $p = 0,042$). Dies konnte in den sekundären Endpunkten wie Verbesserung des ECOG-Status oder Bedarf an Rescue Medikation reproduziert werden.

Eine Studie von Salehifar, E et al. [\[1281\]](#) untersuchte Patient*innen mit Paclitaxel induzierter CIPN, indem 40 Patient*innen mit 150 mg Pregabalin und 42 Patient*innen mit 60 mg Duloxetine über sechs Wochen untersucht wurden. Beide Gruppen profitierten hinsichtlich der PRO (VAS, CTCAE-Scale und PNQ-Score) von der Behandlung, wobei der Effekt in der Pregabalin-Gruppe deutlich ausgeprägter war. Hincker, A et al. 2019, [\[1291\]](#) zeigten in einer mit Oxaliplatin behandelten Subgruppe von 18 Patient*innen einen signifikanten Effekt von Pregabalin (maximale Dosis 600 mg tgl.) auf den neuropathischen Schmerz der CIPN.

Zusammenfassend verbleibt bei Pregabalin in Anlehnung an Gabapentin trotz limitierter und häufig methodisch begründeter heterogener unzureichender Datenlage die Empfehlung, Pregabalin unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsspektrums (siehe oben) bei neuropathischen Plus-Symptomen einzusetzen, insbesondere auch dann, wenn zentrale schmerzverarbeitende Mechanismen eine maßgebliche Rolle spielen. Die ASCO-Leitlinie spricht sich wie beim Gabapentin gegen eine Einnahme aus, die ESMO-Leitlinie empfiehlt es im II, C Level.

Lamotrigin

9.27	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Lamotrigin sollte nicht zur Therapie der neuropathischen Schmerzen* bei Chemotherapie-induzierter Polyneuropathie eingesetzt werden. *Unter neuropathischen Schmerzen sind alle unangenehmen sensiblen Plus-Symptome zu verstehen wie Brennen, Ziehen, Drücken, Bohren oder Reißen, die infolge einer Schädigung am somatosensiblen Nervensystem entstehen. Ein Taubheitsgefühl oder schmerzloses Kribbeln gehört nicht dazu und ist medikamentös kaum zu beeinflussen.	
Level of Evidence 2	[1292]	
	Starker Konsens	

Die Wirkung von Lamotrigin bei CIPN wurde in einer randomisierten und verblindeten Studie untersucht [\[1292\]](#). 131 Patient*innen wurden nach oder während einer Therapie mit Taxanen, Vincaalkaloiden oder Platinderivaten eingeschlossen. 63 Patient*innen erhielten Lamotrigin, beginnend mit einer Dosis von 25 mg/d, gesteigert bis auf 300 mg/d. 62 Patient*innen erhielten Placebo.

Primärer Endpunkt: Nach der Interventionszeit konnte keine signifikante Veränderung des neuropathischen Schmerzes anhand der numerischen Punkteskala oder der ECOG-Neuropathie Skala gemessen werden. Zudem bestand ein hoher Drop-out, insbesondere im Lamotrigin Arm. Nach den geplanten zehn Wochen standen nur noch 34 von 63 Teilnehmer*innen (56 %) der Lamotrigin und 46 der 62 Patient*innen (74 %) der Placebogruppe für die Auswertung zur Verfügung. Sekundäre Endpunkte: Auch bei den sekundären Endpunkten traten keine signifikanten Gruppenunterschiede auf. So zeigte sich im Therapiearm keine Verbesserung der Lebensqualität, allerdings auch kein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen.

Sonstige Membranstabilisatoren:

Carbamazepin als Stabilisator spannungsabhängiger Natrium-Kanäle im zentralen und peripheren Nervensystem wurde in Bezug auf die CIPN Behandlung nicht untersucht. Aufgrund seines Cytochrom p450 Metabolismus wird es in der Behandlung onkologischer Patient*innen gemieden. Gleichzeitig besitzt es eine Zulassung für die schmerzhafte diabetische Neuropathie. Hier kann es unter anderem durch Stabilisierung spontaner Entladung der Motoneurone bei Muskelkrämpfen eingesetzt werden, die durchaus im Rahmen einer motorischen Neuropathie zu ausgeprägter Symptomatik führen können. Sofern medikamentöse Interaktionen nicht berücksichtigt werden müssen, ist der Einsatz von Carbamazepin in niedriger Dosis von 200 mg retard zur Nacht beschrieben. Einem ähnlichen Mechanismus unterliegt der Wirkstoff Oxcarbazepin, der häufiger und insbesondere bei älteren Patient*innen zu ausgeprägten Hyponatriämien führt [\[1293\]](#). Der Einsatz von Lacosamid ist in Einzelfällen beschrieben.

9.2.5.2.4 Opiode

9.28	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 1	Opiode sind wirksame Medikamente in der Therapie der neuropathischen Schmerzen* bei Chemotherapie-induzierter Polyneuropathie und stellen eine ergänzende Option dar. *Unter neuropathischen Schmerzen sind alle unangenehmen sensiblen Plus-Symptome zu verstehen wie Brennen, Ziehen, Drücken, Bohren oder Reißen, die infolge einer Schädigung am somatosensiblen Nervensystem entstehen. Ein Taubheitsgefühl oder schmerzloses Kribbeln gehört nicht dazu und ist medikamentös kaum zu beeinflussen.	
	[1294] , [1295] , [1269] , [1191] , [1296] , [1297] , [1298] , [1299] , [1300] , [1301] , [1302] , [1303] , [1304]	
	Starker Konsens	

Die Datenlage zur Opioidtherapie bei CIPN und neuropathischem Schmerz ist weiter limitiert [\[1294\]](#), [\[1295\]](#), [\[1269\]](#), [\[1191\]](#), [\[1296\]](#).

Opiode als Teil von Kombinationstherapien zur Behandlung des neuropathischen Schmerzes wurden in einer Cochrane-Publikation 2012 analysiert [\[1297\]](#). Hinsichtlich des Einsatzes der Opiode bei neuropathischen Nicht-Tumorschmerzen als Substanzen der Stufe 2 und 3 sind einzelne Publikationen verfügbar, die eine ausreichende Effektivität der Substanzen berichten, sowohl im Einsatz als Mono- wie auch als Kombinationstherapie mit anderen Substanzgruppen, wie z.B. Antikonvulsiva [\[1298\]](#), [\[1299\]](#), [\[1300\]](#), [\[1301\]](#), [\[1302\]](#).

Die Metaanalyse zur Therapie schmerzhafter Neuropathien von Finnerup, NB et al. [\[1296\]](#) aus der Special Interest Group Neuropathic Pain (NeuPSIG) räumt stark wirksamen Opioiden im Gegensatz zu früheren Publikationen [\[1305\]](#) eine „3rd line“ Option ein. Dabei beträgt die NNT bei stark wirksamen Opioiden wie z.B. Oxycodon (10 - 120 mg/d) oder Morphin (90 - 240 mg/d) nach dieser Publikation 4,3 (3,4 - 5,8), wobei 13 Studien inkludiert wurden.

In einer Untersuchung von Patient*innen mit kolorektalem Karzinom wurde Oxycodon TD (10 - 40 mg) bei neuropathischem Schmerz unter Oxaliplatin verabreicht [\[1303\]](#). In der mit Oxycodon behandelten Gruppe brach von 29 Patient*innen niemand die Therapie neuropathiebedingt ab, währenddessen in der unbehandelten Kohorte 10 von 35 Patient*innen aufgrund einer neuropathischen Schmerzsymptomatik die Oxaliplatinbehandlung abbrachen.

Als „2nd line“ Therapie steht das schwach wirksame Opioid Tramadol (Dosis 200 - 400 mg) in zwei Dosen bei retardierten Präparaten oder dreimal täglich zur Verfügung [\[1296\]](#). Ursächlich für diese Bewertung ist der duale Wirkmechanismus des Tramadols sowohl am Opioidrezeptor als auch bei der Wiederaufnahmeinhibition von Serotonin und Noradrenalin im synaptischen Spalt, einem typischen Wirkmechanismus der Antidepressiva, der zur zentralen Schmerzhemmung beiträgt. Die NNT liegt hier in den sieben eingeschlossenen Untersuchungen bei 4,7 (3,6 - 6,7). Zu beachten sind andererseits stark emetogene - wahrscheinlich vermittelt u.a. über serotonerge enterochromaffine Zellen des Gastrointestinaltraktes - Effekte des

Tramadols und seine Metabolisierung über den Cytochrom P450 2D6 Mechanismus, welcher genetischen Variationen unterliegt [1306].

Hinsichtlich des Opioides und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers Tapentadol liegen keine ausreichenden Daten vor, wobei eine Studie von Niesters et al. eine NNT von 10,2 zeigt [1307]. Eine Metaanalyse (16 Studien, 2.199 Patient*innen) der AG Sommer, C et al., Würzburg, 2020, [1308], bestärkte diese Annahme und attestierte bei geringer bis moderater Evidenz Tapentadol eine klinisch relevante Schmerzlinderung von mindestens 50 % verglichen zu Placebo bei diabetischer Neuropathie.

Zum Einsatz von Methadon liegen zwei kleine RCTs vor; die Substanz zeichnet sich durch eine hohe orale Bioverfügbarkeit aus, erfordert allerdings bei einer Eliminations-HWZ von 24 - 36 Stunden eine sorgfältige Patient*innenüberwachung in der Eindosierungsphase und ist insgesamt wegen der langen HWZ schwierig steuerbar [1309]. Bei chronischen neuropathischen Schmerzen konnte eine Cochrane-Analyse keine überlegene Effektivität von Methadon darstellen [1304].

Zusammenfassend können sowohl nieder-als auch hochpotente Opiode als 3. Option unter Beachtung des Nebenwirkungsprofils beim neuropathischen Schmerz zum Einsatz kommen [1310]. Nebenwirkungen wie Sedierung, Übelkeit, Kopfschmerz, Verstopfung, Juckreiz und das Abhängigkeitspotential sind individuell und in Zusammenschau mit dazu bestehenden Leitlinien ([S3-Leitlinie Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen \(LONTS\)](#), [S3-Leitlinie zu medikamentenbezogenen Störungen](#), [S3-Leitlinie Palliativmedizin](#), [S2K-Leitlinie Obstipation](#)) zu berücksichtigen.

Die ESMO-Leitlinie 2020 [1034] konsentiert eine II, C Empfehlung für Tramadol und starke Opiode in der Therapie der schmerzhaften CIPN.

Sonstiges

Nicht-Opioid-Analgetika (NSAID), Paracetamol und Metamizol weisen bei neuropathischen Schmerzen nur eine geringe Effektivität auf und sind aufgrund der potenziellen Nebenwirkungen (z.B. gastrointestinale Ulzera, Niereninsuffizienz, kardiovaskuläre Nebenwirkungen, sehr selten Agranulozytose bei Metamizol) in ihrem Einsatz kritisch zu hinterfragen. Gleichzeitig können sie bei peripheren Neuropathien und insbesondere mechanisch bedingten neuropathischen Schmerzen (Druck z.B. durch Gewebsschwellung, venöse Insuffizienz) hilfreich sein [1191].

Cannabinoide: Cannabinoid Rezeptoren sind ubiquitär im Gehirn, Rückenmark und an peripheren Neuronen präsent. Die über das Cannabinoid System vermittelte Analgesie bezieht somit hochgradig vernetzte komplexe Strukturen, Rezeptoren und Neurotransmitter-Systeme ein. Einige Cannabinoide haben psychomotorisch steigernde Effekte und können Psychosen auslösen. Eine Übersicht von Blanton, HL et al. 2019 [1311], bildet den Wirkmechanismus dieser Substanzklasse bei CIPN ausführlich ab. Cannabinoide werden in der Leitlinie zum neuropathischen Schmerz der DGN nur im Rahmen des multimodalen Schmerzkongzeptes diskutiert [1310], [1191].

9.2.5.3 Medikamentöse Interventionen-topische Therapie

9.2.5.3.1 Gel aus Baclofen/ Amitriptylin/ Ketamin

Die Kombination der drei Substanzen moduliert GABAerg und am NMDA-Rezeptor und blockiert gleichzeitig die Natriumkanäle. Die Wirkung einer topischen Therapie mit Gel aus Baclofen (10 mg, 0,8 %), Amitriptylin HCl (40 mg, 3 %) und Ketamin (20 mg, 2 %) bei Patient*innen mit CIPN wurde von Barton et al. in einer randomisiert kontrollierten, multizentrischen und verblindeten Studie mit insgesamt 208 Patient*innen (mehrheitlich Taxane und Platinderivate in der Anamnese) untersucht, von denen 104 mit Baclofen und 104 mit Placebo behandelt wurden [\[1312\]](#). Allerdings ist dieses Gel nicht mehr erhältlich.

Das primäre Outcome bildete eine tendenzielle Verbesserung der EORTC CIPN 20, insbesondere mit Blick auf die sensible Neuropathie (Rückgang von einschließenden Dysästhesien, Brennschmerz, Parästhesien), aber auch die Besserung motorischer Symptome wie Krämpfe und der Feinmotorik der Hand nach vier Wochen.

Gewandter, JS et al. [\[1313\]](#) untersuchte 2014 in einer Phase-III placebokontrollierten doppelblinden Studie an 462 Patient*innen den Effekt von topischem Gel aus 4 % Amitriptylin und 2 % Ketamin. Bei der Beurteilung der CIPN assoziierten sensorischen Symptome wie Schmerz, Taubheit und Parästhesien auf der patient reported visuellen Analogskala konnte kein Effekt der Lokalthherapie gezeigt werden.

Sowohl die ASCO-Leitlinie als auch die ESMO-Leitlinie sprechen für diese topische Applikationsform keine Empfehlung aus, die ESMO-Leitlinie konsentiert für die 3fach Kombination mit Baclofen eine II, C Empfehlung.

9.2.5.3.2 Pflaster mit Capsaicin oder Lidocain

9.29	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Die topische Therapie der Schmerzen* bei Chemotherapie-induzierter Polyneuropathie in Form einer Pflastertherapie von Capsaicin 8%ig oder Lidocain (5 %) kann als Option erwogen werden. Die topische Applikation von Capsaicin in niedriger Konzentration (< 1 %) kann nicht empfohlen werden. *Unter neuropathischen Schmerzen sind alle unangenehmen sensiblen Plus-Symptome zu verstehen wie Brennen, Ziehen, Drücken, Bohren oder Reißen, die infolge einer Schädigung am somatosensiblen Nervensystem entstehen. Ein Taubheitsgefühl oder schmerzloses Kribbeln gehört nicht dazu und ist medikamentös kaum zu beeinflussen.	
Level of Evidence 4	[1314]	
	Starker Konsens	

In den Leitlinien zur Therapie neuropathischer Schmerzen spielt der Einsatz topischer Therapien aufgrund einer guten Wirksamkeit und Verträglichkeit eine wesentliche Rolle [\[1296\]](#), [\[1269\]](#), [\[1191\]](#), [\[1177\]](#), [\[1034\]](#), [\[1315\]](#).

Topische Anwendung von Capsaicin 8%ig, 179 mg (Qutenza®)

Capsaicin, ein hochselektiver Agonist am TRPV1-Rezeptor (transient receptor potential vanilloid 1), führt primär zu einer Aktivierung und sekundär zu einer reduzierten Empfindlichkeit von TRPV1-exprimierenden kutanen Nozizeptoren. Initial kommt es dabei zu einer Depolarisierung, die bei prolongierter Capsaicin Exposition in eine reversible Defunktionalisierung der Nozizeptoren mündet, die hierdurch eine Schmerzlinderung herbeiführt. In der Behandlung des lokalisierten neuropathischen Schmerzes gilt das Capsaicin Pflaster als 1. Wahl gemäß der Leitlinie der DGN [\[1310\]](#), bei sonstigen schmerzhaften Neuropathien gilt es allein oder in Kombination mit oralen Substanzen als 2. Wahl [\[1316\]](#), [\[1317\]](#).

In einem Subkollektiv der 1.044 Patient*innen umfassenden QUEPP-Studie zeigten 15 Patient*innen mit einer schmerzhaften CIPN im Rahmen einer offenen klinischen Beobachtungsstudie vergleichbare Ansprechraten bezüglich der Wirksamkeit wie die Gesamtgruppe mit peripheren neuropathischen Schmerzen: 46,7 % der CIPN Patient*innen zeigten eine mehr als 30%ige Schmerzlinderung, 33,3 % sogar eine Schmerzlinderung ≥ 50 %. Die Verträglichkeit war mit einer Ausnahme moderat bis sehr gut [\[1318\]](#).

In einer weiteren explizit an CIPN Patient*innen durchgeführten Fallserie konnte Filipcak-Bryniaska, I et al. 2017 [\[1314\]](#) die Effektivität von Capsaicin 8 % an einer Kohorte von 18 Patient*innen mit Oxaliplatin induzierter Neuropathie zeigen. Die Patient*innen profitierten signifikant hinsichtlich der Schmerzsymptomatik (gemessen auf einer numerischen Ratingskala). Hervorzuheben ist, dass die Patient*innenauswahl klinisch durch versierte Neurologen mit besonderem Fokus auf behandelbare Plus-Symptome der sensiblen Neuropathie (Brennen, Parästhesien, Dysästhesien, Schmerz) erfolgte.

Anand, P et al. (2019, [\[1315\]](#)) reproduzierten an 16 Patient*innen mit CIPN ebenso einen deutlich schmerzlindernden Effekt gemessen an spontanem und berührungs- und kälteinduziertem Schmerz auf einer numerischen Ratingskala als auch im Short form McGill Questionnaire. Bemerkenswert ist, dass in Hautbiopsien nach Capsaicin Anwendung eine offensichtliche Regeneration der intra- und subepidermalen Nervenfasern eintrat.

Hervorzuheben sind die Ergebnisse der Studien STRIDE und PACE zur Mehrfachanwendung von Capsaicin, die eine anhaltend effektive Wirkung zeigen [\[1319\]](#), [\[1320\]](#), [\[1321\]](#) als auch Daten, die einen verzögerten Wirkungseintritt auch erst bei zweiter oder dritter Anwendung des Pflasters nahelegen [\[1322\]](#), [\[1323\]](#), [\[1324\]](#). Der signifikante Effekt von Capsaicin-Pflaster auf den neuropathischen Schmerz (basierend auf dem painDETECT®-Score) konnte unlängst in der prospektiven QUCIP-Studie bei Brustkrebspatientinnen in bis zu drei Anwendungszyklen im Abstand von 12 Wochen untermauert werden [\[1325\]](#).

Randomisierte klinische Studien liegen bislang nicht vor. Die topische Applikation von Capsaicin, sollte nur durch medizinisches Fachpersonal erfolgen. Bei der Handhabung der Pflaster sollten Nitrilhandschuhe, Mundschutz und Schutzbrille getragen werden. Capsaicin darf nur auf trockener, unversehrter Haut und nicht im Gesicht oder in der

Nähe von Schleimhäuten angewendet werden. Die Applikationsdauer beträgt an den Füßen 30 Minuten, an anderen Hautarealen 60 Minuten, die Behandlung kann alle 90 Tage oder in längeren Intervallen wiederholt werden. Der maximale Therapieeffekt sollte nach sechs Monaten beurteilt werden [\[1191\]](#).

Topische Anwendung von Lidocain Pflaster 5 % (700 mg) (Versatis®)

Die pharmakologische Wirkung von Lidocain beruht auf einer Downregulation neuronaler und Blockade übererregbarer Natriumkanäle dermalen Nozizeptoren. Gleichzeitig besitzt es anti-inflammatorische Effekte durch eine Regulation der T-Zell Aktivität und kann als mechanische Barriere die Stimulation der Haut verhindern. Dieses Pflaster ist für die Anwendung bei postherpetischer Neuralgie zugelassen, kann jedoch auch bei lokalisiertem neuropathischem Schmerz anderer Genese, auch der CIPN, zum Einsatz kommen [\[1191\]](#). Eine einzige, sieben Patient*innen mit CIPN umfassende, Untersuchung, wobei zwei davon gleichzeitig an einem komplexen regionalen Schmerzsyndrom (CRPS; engl.: complex regional pain syndrome) und eine Person an einem thorakalen Narbenschmerz litten, berichtet darüber [\[1326\]](#).

Randomisierte klinische Studien liegen bisher nicht vor [\[1191\]](#). Das Pflaster darf nur auf trockener, unversehrter Haut 1 x täglich bis zu 12 Stunden angewandt werden [\[1327\]](#). Nebeneffekte können Brennen, Rötung oder sonstige Hautirritationen sein. Eine Hypästhesie tritt in den bedeckten Arealen nicht auf.

9.2.5.3.3 Menthol (topisch)

9.30	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Eine topische Therapie der neuropathischen Schmerzen* bei Chemotherapie-induzierter Polyneuropathie mit 1%igem Menthol kann erwogen werden. *Unter neuropathischen Schmerzen sind alle unangenehmen sensiblen Plus-Symptome zu verstehen wie Brennen, Ziehen, Drücken, Bohren oder Reißen, die infolge einer Schädigung am somatosensiblen Nervensystem entstehen. Ein Taubheitsgefühl oder schmerzloses Kribbeln gehört nicht dazu und ist medikamentös kaum zu beeinflussen.	
Level of Evidence 3	[1328]	
	Starker Konsens	

Menthol aktiviert selektiv den TRPM8 Ionenkanal TRP (transient receptor potential), der als Kälterezeptor insbesondere nach sensibler Nervenschädigung exprimiert wird. Eine Pilotstudie von Fallon et al. an umfasste 51 Patient*innen mit neuropathischen Schmerzen, davon 31 mit CIPN, die 2-mal täglich die betroffenen Areale mit 1%iger Mentholcreme behandelten [\[1328\]](#). 31 von 38 auswertbaren Patient*innen schilderten nach 4 - 6 Wochen eine signifikante Reduktion der Schmerzsymptomatik im BPI (median 47/ 34; p < 0,001), dazu kamen unter anderem eine Verbesserung der Funktionalität und Sensibilität (Quantitative Sensory Testing (QST)). Sicher ist hier eine umfassendere randomisierte und verblindete Studie wünschenswert, gleichzeitig kann

mit Blick auf die gute Verträglichkeit, die geringen Kosten, den in klinischen Alltag häufig gespiegelten positiven Effekt zu einer topischen Menthol-Anwendung in betroffenen Gebieten bei der CIPN geraten werden.

Mögliche Rezeptur: 1%ige Mentholcreme lässt sich z.B. aus 1,0 g Menthol in 100 g Basiscreme nach DAC (Deutscher Arzneimittel Codex) herstellen.

10 Ossäre Komplikationen

Autor*innen: Prof. Dr. Bernd Alt-Epping, **Prof. Dr. Ingo J. Diel**, Prof. Dr. Petra Feyer, Prof. Dr. Bernhard Gebauer, PD Dr. Mojtaba Ghods, Prof. Dr. Dr. Knut Grötz, Dr. Dr. Maximilian Krüger, Prof. Dr. Toralf Reimer, Prof. Dr. Holger Palmedo, Prof. Dr. Daniel Vallböhmer, **Prof. Dr. Bernhard Wörmann**

Komplikationen im Bereich des Knochenskelettes sind häufige, für die Patient*innen äußerst belastende Ereignisse. Wir unterscheiden:

- ossäre Manifestationen der Tumorerkrankung
- ossäre Komplikationen der Tumorthherapie, vor allem Osteoporose.

Das Risiko schwerer Komplikationen, beispielsweise pathologischer Frakturen mit ausgeprägter Schmerzhaftigkeit oder spinaler Kompressionssyndrome, erfordert eine frühzeitige Abwägung und Initiierung der geeigneten Intervention. Hier stehen interdisziplinär chirurgische, strahlentherapeutische, nuklearmedizinische und medikamentöse Maßnahmen zur Verfügung.

Es erfolgt zunächst die Diskussion der ossären Manifestationen, ihrer Komplikationen (skeletal related events (SREs)) und deren Behandlungsoptionen, gefolgt von einem Abschnitt zur Therapie-assoziierten Osteoporose.

10.1 Ossäre Manifestationen

Knochenmetastasen stellen nach Leber und Lunge den dritthäufigsten Metastasierungsort solider Tumoren dar. Wirbelsäulenmetastasen machen 40 % aller Knochenmetastasen aus. Das Verteilungsmuster folgt dem des roten Knochenmarks, dementsprechend sind in absteigender Häufigkeit Lenden-, Brust- und Halswirbelsäule betroffen. Die adäquate Therapie der ossären Manifestationen stellt eine Herausforderung dar, gerade auch im Hinblick auf die notwendige Interdisziplinarität.

Im Folgenden wird zusammenfassend für die Knochenmetastasen der soliden Tumoren und die Läsionen des Multiplen Myeloms der Begriff „ossäre Manifestation“ verwendet.

10.1.1 Skelettale Komplikationen/ skeletal related events (SREs)

Unter skelettalen Komplikationen oder auch skeletal related events (SREs) werden die Komplikationen einer ossären Manifestation oder die durch sie notwendigen Interventionen verstanden. Sie beinhalten [\[1329\]](#):

- pathologische Fraktur
- spinales Kompressionssyndrom
- Hyperkalzämie (nach Ausschluss anderer Ursachen wie einer Paraneoplasie)
- Notwendigkeit einer Bestrahlung
- Notwendigkeit einer chirurgischen Maßnahme

10.1.2 Risikofaktoren der ossären Manifestationen

Das Risiko einer ossären Manifestation und/oder Komplikation ist hauptsächlich durch die Grunderkrankung und Tumorart bestimmt. Weitere prädiktive Faktoren sind nicht bekannt.

10.1.3 Inzidenz ossärer Manifestationen

90 % aller Knochenmetastasen werden durch Krebserkrankungen der Mamma, der Prostata, der Lungen, der Nieren und durch das Multiple Myelom hervorgerufen. Innerhalb der jeweiligen Entität können biologisch definierte Risikofaktoren das Auftreten beeinflussen. Frühere Zahlen zu Inzidenz, Komplikationsrate und zur prognostischen Relevanz ossärer Manifestationen [1330], [1331], [1332] sind angesichts von Fortschritten in der prophylaktischen und interventionellen Systemtherapie nur noch eingeschränkt auf den aktuellen Versorgungskontext übertragbar.

10.1.4 Prophylaxe

Die Prophylaxe von ossären Manifestationen, also das Auftreten von ossären Manifestationen zu verhindern, ist Bestandteil der antitumorösen Therapie jeder Tumorentität und damit Bestandteil der jeweiligen organspezifischen Leitlinie.

Die Prophylaxe von Komplikationen bei aufgetretenen ossären Manifestationen ist von ihrer Therapie nicht zu trennen, daher werden Prophylaxe und Therapie ossärer Manifestationen in einem Kapitel zusammengefasst besprochen.

10.1.5 Diagnostik ossärer Manifestationen

Radiologie und Nuklearmedizin spielen in der Diagnostik und Therapieevaluation von Knochenmetastasen eine herausragende Rolle. Vorausgehen muss eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung unter Beachtung möglicher neurologischer Ausfälle. Knochenschmerzen sind das häufigste und zumeist erste Zeichen einer Metastasierung.

Eine Übersicht über die verschiedene Morphologie der ossären Manifestationen, geeignete Messparameter sowie eine Gegenüberstellung der bildgebenden Verfahren in Bezug auf diese zeigt [Tabelle 72](#).

Tabelle 72: Bildgebende Verfahren zur Messung relevanter Parameter der Skelettmetastasierung

	Knochen- morphologie	Knochen- stoffwechsel	Knochenmark- befall	Diffusion	Glukose- stoffwechsel
Röntgen	+				
CT	+				
SPECT (-CT)	(+)	+			
MRT	+		+	+	
PET/CT	+	+			+
+: geeignete Messparameter; (+): eingeschränkt geeigneter Messparameter CT - Computertomographie SPECT - Single-Photon-Emissions-Tomographie MRT - Magnetresonanztomographie PET - Positronen-Emissions-Tomographie					

Auf die detaillierte Beschreibung der einzelnen Verfahrenstechniken wird verzichtet. Angaben zur Sensitivität und Spezifität der einzelnen Untersuchungsverfahren differieren stark in der Literatur [\[1332\]](#).

10.1.5.1**Rationelle Reihenfolge der bildgebenden Diagnostik**

Ziel einer rationellen Diagnostik ist ein überlegter, sparsamer Umgang mit Bildgebung, um den Patient*innen so wenig wie möglich den Nebenwirkungen der Verfahren auszusetzen und Ressourcen zu schonen.

10.1	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Die Ausbreitungsdiagnostik ist tumorspezifisch und damit Bestandteil des Stagings der jeweiligen Organleitlinie.	
	Starker Konsens	

Spezifische Empfehlungen bei Patient*innen mit Verdacht auf ossäre Manifestationen sind in den weiteren Empfehlungen und Statements aufgeführt.

10.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Verdacht auf ossäre Manifestation kann als orientierende Methode ein konventionelles Nativ-Röntgen erfolgen.	
	Starker Konsens	

10.3	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Verdacht auf Frakturgefährdung soll ein röntgenbasiertes Verfahren (Nativ-Röntgen/ CT) erfolgen.	
	Starker Konsens	

10.4	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei neurologischen Ausfällen mit Verdacht auf Myelonkompression soll eine MRT zum frühestmöglichen Zeitpunkt so erfolgen, dass innerhalb von 24 Stunden eine Intervention beginnen kann.	
	Starker Konsens	

10.5	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei symptomatischen Tumorpatient*innen oder bei asymptomatischen Patient*innen mit erhöhtem Metastasierungsrisiko kann die Skelettszintigraphie als Suchverfahren zur Beurteilung des ossären Befalls verwendet werden (siehe entsprechende Organleitlinien). Dies gilt nicht bei Patient*innen mit Multiplem Myelom.	
	Starker Konsens	

Die osteolytische Destruktion von Spongiosa und Kortikalis ist das auffälligste Merkmal in der Projektionsradiographie und in der CT. Die projektionsradiographische Diagnostik der Wirbelsäule ist allerdings bezüglich Tumordetektion, Tumorausdehnung und Charakterisierung deutlich weniger aussagekräftig als die Schnittbilddiagnostik, insbesondere die MRT [\[1333\]](#).

Die CT ermöglicht eine exakte Beurteilung rein knöcherner Veränderungen [\[1334\]](#), [\[1332\]](#). Insbesondere osteolytische Vorgänge, welche in der Projektionsradiographie erst ab einem Verlust von ca. 30 % der Knochensubstanz auffallen, sind in der CT deutlich früher zu sehen. Dabei dient es jedoch nicht nur zur Differenzierung von

osteolytischem und osteoplastischem Läsionscharakter, sondern auch zur Stabilitätsbeurteilung bei ausgedehnter Destruktion der knöchernen Substanz.

Eine Unterscheidung zwischen stoffwechselaktiven und inaktiven Knochenläsionen ist jedoch nicht möglich, was die Verwendung zur Bewertung der Behandlungseffekte einschränkt.

Die MRT mit dem Nachweis einer Knochenmarksinfiltration als T1w hypointense Signalverhalten ist sensitiver und erfasst Metastasen in einem früheren Stadium, da die Knochenmarksinfiltration der Knochendestruktion typischerweise voraussetzt. In der T2w sind metastatische Herde signalreich, insbesondere nach Fettunterdrückung, wenn es sich um osteolytische Läsionen handelt. Osteoplastische Metastasen sind, abhängig vom Sklerosegrad, in der T2w signalgemindert. Des Weiteren erlaubt die MRT eine Abschätzung des Weichteilanteils und somit eine mögliche Vorhersage der o.g. Komplikation einer Rückenmarks- oder Nervenkompression [1333]. In einer Metaanalyse von 2020 wurde die Wirksamkeit der MRT im Vergleich zur Skelettszintigraphie bei der Früherkennung von Wirbelmetastasen untersucht und festgestellt, dass mit Hilfe der MRT-Bildgebung intramedulläre Metastasen in Wirbelkörpern früher erkannt wurden, als in der Skelettszintigraphie [1335].

Damit eignet sich die MRT sowohl zur Tumordetektion und -charakterisierung, als auch zur Beurteilung von Ausdehnung in Bezug auf den Spinalkanal und die Neuroforamina. Des Weiteren ist eine Infiltration des Knochenmarks mit der MRT nachzuweisen und sowohl geographisch, als auch quantitativ im Vergleich mit dem Signalverhalten umgebender Strukturen in gewissen Grenzen abzuschätzen [1336].

Die Skelettszintigraphie ist bei asymptomatischen Patient*innen mit intermediärem bis hohem Metastasierungsrisiko als Suchverfahren vorgesehen (siehe Organleitlinien). Insbesondere ist sie sensitiv für hypermetabole Metastasen (Prostatakarzinom, Mammakarzinom, Neuroendokrine Tumore). Außerdem findet sie Verwendung bei Patient*innen mit Fraktur unklarer Genese/pathologische Fraktur zum Nachweis bzw. Ausschluss von weiteren Metastasen bzw. Einordnung der pathologischen Fraktur. Eine Ausnahme ist der Verdacht oder das Staging beim Multiplen Myelom, denn aufgrund der Überaktivierung der Osteoklasten und Inhibierung der Osteoblasten kommt es beim Multiplen Myelom zum Knochenabbau und zu keinem Knochenumbau, der szintigraphisch nachweisbar wäre.

Im Vergleich zur Knochenszintigraphie hat die PET-Bildgebung Vorteile bei der Beurteilung von Skelettmetastasen. Sie ist genauer, hat eine höhere räumliche Auflösung und kürzere Bildgebungszeiten, ist aber nicht zu 100 % spezifisch für Skelettmetastasen. Eine Bewertung und Interpretation setzt eine sorgfältige Integration morphologischer Veränderungen im Knochen auf CT oder MRT voraus [1337], die Einschränkungen ergeben sich aus der Kostenintensität, der eingeschränkten Verfügbarkeit und Dauer des Verfahrens.

Weitere Einsatzmöglichkeiten der vorgestellten einzelnen Verfahren sind den einzelnen Organleitlinien (siehe <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>) zu entnehmen.

10.1.6 Prophylaxe und Therapie der SREs

10.6	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Die Prophylaxe und Therapie ossärer Manifestationen ist Bestandteil eines onkologischen Gesamtkonzeptes. Das Therapiekonzept soll in Abhängigkeit von der Dringlichkeit und vom Therapieziel interdisziplinär durch Operateur*innen, Radioonkolog*innen, Nuklearmediziner*innen, internistische Onkolog*innen, onkologisch tätige Fachärzt*innen, Schmerztherapeut*innen, Palliativmediziner*innen und ggf. Vertreter*innen weiterer Fachdisziplinen festgelegt werden.	
	Starker Konsens	

10.7	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2025
EK	Bei Patient*innen mit ossären Manifestationen stehen folgende Therapieoptionen zur Verfügung: • medikamentöse Schmerztherapie • interventionelle Verfahren wie lokale Bestrahlung oder operative Therapie • systemische Tumorthherapie wie Zytostatika, endokrine Therapie, zielgerichtete Substanzen, Immun-modulierende Therapie, Radionuklide • Osteoprotektiva (Bisphosphonate bzw. RANK-Ligand-Antikörper) • Muskeltraining (falls keine Frakturgefährdung vorliegt)	
	Starker Konsens	

In der untenstehenden Abbildung ist das Vorgehen bei ossären Manifestationen symptom- und lokalisationsbezogen als Übersicht dargestellt. Die einzelnen Verfahren werden ab [Kapitel 10.2](#) näher beschrieben.

Vorgehen bei ossären Manifestationen - Übersicht

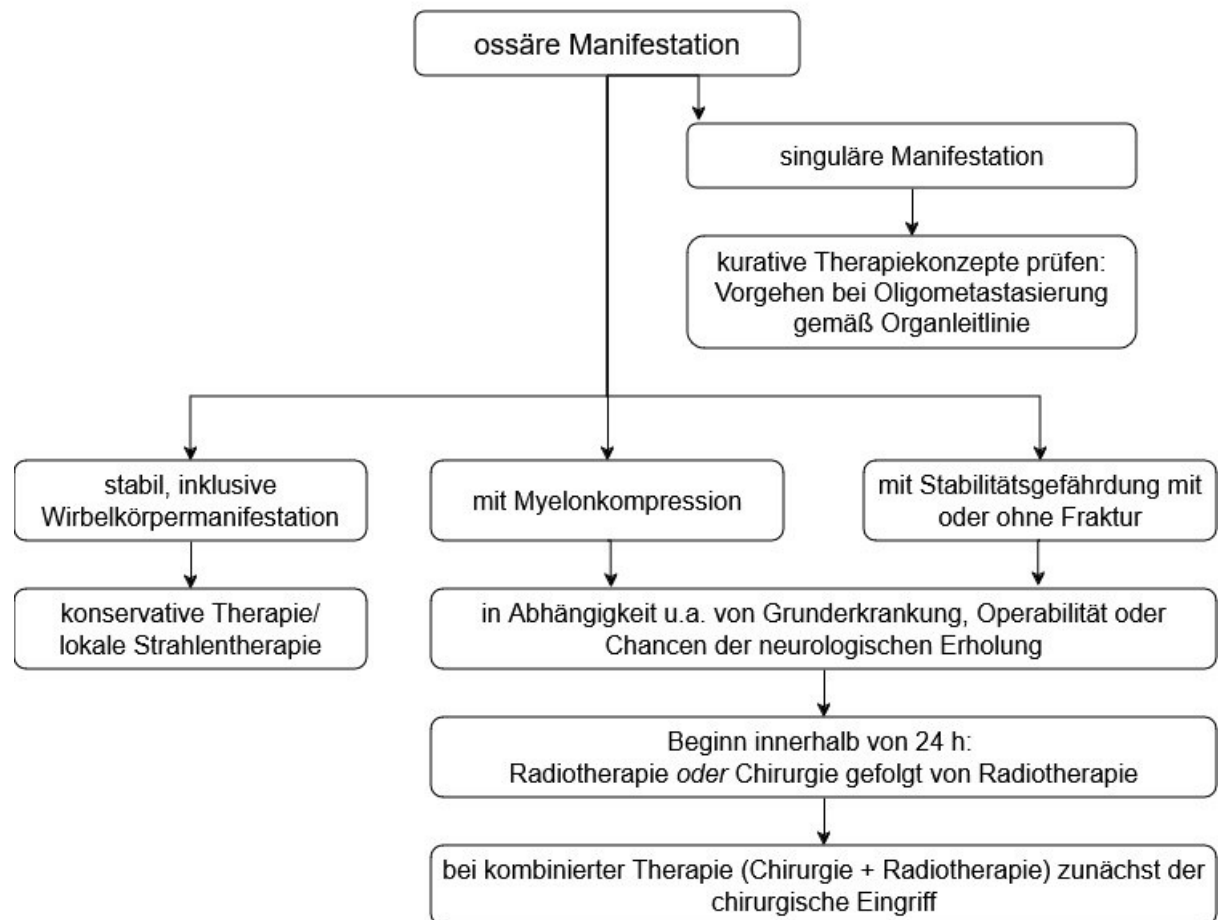


Abbildung 9: Vorgehen bei ossären Manifestationen

10.2 Medikamentöse Intervention

10.2.1 Schmerztherapie

10.8	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei schmerzhaften Knochenmetastasen soll eine konsequente medikamentöse Analgesie durchgeführt werden (siehe Tabelle 73).	
	Starker Konsens	

Knochenschmerz beginnt zumeist unspezifisch und kann leicht mit degenerativen Gelenkbeschwerden verwechselt werden. Typischerweise ist die Schmerzstärke progredient und tritt unabhängig von Lageveränderungen und Tageszeit auf. In seltenen Fällen treten die ersten Schmerzen im Rahmen einer pathologischen Fraktur oder eines spinalen Kompressionssyndroms auf. Knochenschmerzen sind komplexe

Schmerzsyndrome und können von mechanischen, entzündlichen und humoralen Komponenten geprägt sein. Daher ist die Behandlung von Knochenschmerzen in der Regel mehrschichtig und besteht aus unterschiedlichen Komponenten:

Tabelle 73: Analgetische Therapie bei Knochenschmerzen

Medikamentenklasse	Hinweise
Osteoprotektiva (Bisphosphonate, RANK-Ligand-Antikörper)	Stabilisierung des Knochens, damit Wirkung auf Dehnungsrezeptoren und neuropathischen Schmerz Wirkung auf Anzahl und Aktivität der Osteoklasten, damit Reduktion saurer Metaboliten Behandlung mit Bisphosphonaten oder RANK-Ligand-Antikörpern ist eine Dauertherapie, Fortführung auch nach Reduktion der akuten Schmerzsymptomatik eine Kombination mit anderen Schmerzmittel und tumortoxischen Therapien ist jederzeit möglich
Opioide	frühzeitiger Einsatz eines starken Opioids zur zentralen Bekämpfung der Schmerzentstehung bei starken Schmerzen bei mittelstarken Schmerzen ist ein Versuch mit Tilidin oder Tramadol gerechtfertigt
Cyclooxygenase (COX)-1 und -2 Hemmer, z.B. Celecoxib	Therapie der inflammatorischen Komponenten aus Tumorstroma und Entzündungszellen Vermeidung der Sensibilisierung und Aktivierung des Nozizeptors Kombination mit zentral wirkenden Analgetika möglich und sinnvoll
Antikonvulsiva z.B. Pregabalin oder Gabapentin	frühzeitige Berücksichtigung als Ko-Analgetika Ansatz an der neuropathischen Komponente des Knochenschmerzes zur Behandlung des neuropathischen Schmerzes
ggf. weitere Ko-Analgetika sinnvoll	bei Angst, Depression, gastrointestinale Beschwerden u.a.

10.2.2 Osteoprotektive Therapie

10.9	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Zur Prävention von Komplikationen bei ossären Manifestationen sollte eine osteoprotektive Therapie mit Bisphosphonaten/ RANK- Ligand Antikörper unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Daten für die verschiedenen Entitäten erfolgen (siehe Organleitlinien).	
Level of Evidence 1 2	[1338], [1339], [1340], [1341], [1342], [1343], [1344], [1345], [1346], [1347], [1348], [1349], [1350], [1351], [1352], [1353], [1354], [1355], [1356], [1357], [1358], [1359], [1360], [1361], [1362], [1363], [1364], [1365], [1366], [1367], [1368], [1369], [1370], [1371] 1: für Multiples Myelom, Mammakarzinom und Prostatakarzinom 2: für andere solide Tumoren	
	Starker Konsens	

Bisphosphonate

In der ersten Fassung der Leitlinie wurden in einer de novo Recherche durch die Cochrane Haematological Malignancies Group Köln 31 Studien zum Vergleich Bisphosphonat versus Placebo und dem Endpunkt SRE gefunden. Die Mehrzahl der Studien berücksichtigte dabei Patient*innen mit Mammakarzinom, Prostatakarzinom oder Multiplem Myelom, während sich für andere Entitäten nur einzelne Studien fanden: Zwei Studien zu Lungenkarzinom und Bisphosphonaten [1364], [1365], eine Studie zu Bisphosphonaten beim Nierenzellkarzinom [1368] sowie eine Studie bei Blasenkrebs [1366]. Oftmals wurden gemischte Populationen betrachtet, so enthält die Studie von Robertson et al. 1995 (n = 55) Patient*innen mit Brust-, Lungen- und Prostatakarzinom, Multiples Myelom und anderen, nicht aufgeführten Grunderkrankungen. Insgesamt liegen damit zu 7.823 Patient*innen Daten zum Vergleich Bisphosphonat versus Kontrolle vor. Bisphosphonate reduzierten dabei die Anzahl der skeletal related events (RR 0,83; 95 % KI: 0,78 - 0,88). Auch der Endpunkt Schmerz wurde in der Mehrzahl der Studien berichtet. Bei 19 Studien wird eine signifikante Besserung der Knochenschmerzen beschrieben, 15 Studien konnten keinen signifikanten Gruppenunterschied zu Placebo zeigen, bei den übrigen wurde Schmerz nicht evaluiert. Allerdings wurde die Schmerzbeurteilung mit unterschiedlichen Skalen, zu verschiedenen Messzeitpunkten ermittelt, oder nur eingeschränkt berichtet, sodass keine Metaanalyse der Daten möglich ist. Auch eine vergleichende Bewertung der Nebenwirkungen konnte nur eingeschränkt erfolgen: So sind severe adverse events (SAE) in fünf Studien als solche berichtet, bei einem RR von 0,88 (95 % KI: 0,77 - 1,01) ist kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen Bisphosphonaten und Kontrolle zu sehen. Auch bei Fatigue, Nausea und Fieber bestehen keine signifikanten Gruppenunterschiede, während das RR für Infusionsreaktionen unter Bisphosphonaten größer war, als für die Kontrolle (RR 2,61; 95 % KI: 1,54 - 4,42). Insgesamt überwiegt damit der Benefit der osteoprotektiven Therapie (weniger SREs, weniger Schmerzen) den möglichen Nebenwirkungen.

Da sich die Studienanzahl und damit Anzahl der untersuchten Patient*innen pro Erkrankung stark unterscheidet (Mammakarzinom n = 3.215; Blasenkarzinom n = 40) (siehe auch oben), wurde der Level of Evidence differenziert angegeben.

Die detaillierten Ergebnisse des Vergleichs ossäre Komplikation, Endpunkt: skeletal related events (SREs), Bisphosphonat versus Kontrolle sind im Methodenreport aufgeführt.

Denosumab/Zoledronsäure

In der primären Recherche zu Denosumab im Vergleich zu Bisphosphonaten bei Patient*innen mit ossären Metastasen konnten fünf Studien identifiziert werden [\[1350\]](#), [\[1370\]](#), [\[1358\]](#), [\[1372\]](#), [\[1367\]](#). Sie berücksichtigen vor allem Patient*innen mit Mammakarzinom (n = 2.300) und Prostatakarzinom (n = 1.901). Zwei weitere Studien (n = 1.887) untersuchten Patient*innen mit unterschiedlichen soliden Tumoren und Multiplem Myelom [\[1370\]](#), [\[1367\]](#).

Denosumab zeigte sich effektiv in der Reduktion der SREs, es reduziert diese Ereignisse im Vergleich zu Bisphosphonaten ähnlich gut oder besser. (Lipton 2008: RR 0,58; 95 % KI: 0,26 - 1,29, Stopeck 2010: RR 0,84; 95 % KI: 0,75 - 0,95; Fizazi 2011: RR 0,88; 95 % KI: 0,79 - 0,99; Fizazi 2009: RR 0,48; 95 % KI: 0,171 - 1,38). In Henry 2011 wurde eine Nicht-Überlegenheit von Denosumab versus Zoledronsäure bezogen auf die Zeit bis zum Auftreten des ersten SREs beschrieben (Hazard Ratio 0,84; 95 % KI: 0,71 - 0,98).

Auch die Zeit bis zum Auftreten des SREs ist im Vergleich zu Bisphosphonaten signifikant länger [\[1373\]](#). Nach wie vor sind die Daten zum Vergleich von Denosumab und Bisphosphonaten bei anderen soliden Tumoren in Bezug auf den Endpunkt SRE unzureichend.

2018 wurde die Studie zu Denosumab versus Zoledronsäure bei Patient*innen mit Multiplen Myelom (n = 1.718) veröffentlicht [\[1371\]](#): In Raje et al. war Denosumab gegenüber Zoledronsäure hinsichtlich der Zeit bis zum ersten skelettbezogenen Ereignis nicht unterlegen (HR 0,98; 95 % KI: 0,85 - 1,14). Günstig zeigte sich bei dieser Entität ein besseres Nieren-Sicherheitsprofil von Denosumab bezüglich der Nephrotoxizität insbesondere bei Patient*innen mit einer Kreatinin-Clearance von 30 - 60 ml/min.

Bei den Outcomeparametern Schmerz und Lebensqualität ist bei Patientinnen mit Mammakarzinom ein positiver Effekt für Denosumab im Vergleich zu Bisphosphonaten beschrieben, bezüglich der Lebensqualität auch für Patienten mit Prostatakarzinom. Bei Parametern wie Rückenmarkkompression, Mortalität und Kieferosteonekrose besteht keine Evidenz für einen Unterschied.

Auch das Sicherheitsprofil von Denosumab und Zoledronsäure ist ähnlich, bei beiden treten mit einer geringen Inzidenz Hypokalzämien und Kieferosteonekrosen auf, bei Denosumab ist die Inzidenz schwerer Hypokalzämien etwas häufiger [\[1374\]](#). Substanzspezifisch kommt es bei Bisphosphonaten zur Akut-Phase Reaktion.

Die detaillierte Darstellung nach GRADE für die Studien mit soliden Tumoren [\[1350\]](#), [\[1370\]](#), [\[1358\]](#), [\[1372\]](#), [\[1367\]](#) sind im Methodenreport zu finden.

Subgruppenanalysen der beschriebenen Studien wie Terpos et al. 2021 [\[1375\]](#) als Nachanalyse der Studie von Raje et al. 2018 beim Multiplen Myelom [\[1371\]](#) oder Scagliotti et al. 2012 [\[1376\]](#), die die Daten von Patient*innen mit Lungenkarzinom aus Henry et al. 2011 [\[1367\]](#) weiter untersuchten, diskutieren Auswirkungen von Denosumab auf das progressionsfreie Überleben oder das Gesamtüberleben. Die Verwendung der Osteoprotektiva im multimodalen (neo-)adjuvanten Therapiekonzept

der einzelnen Entitäten ist nicht Bestandteil dieser Leitlinie, hier sei auf die entsprechenden Organleitlinien verwiesen.

10.2.3 Osteoprotektive Therapie - Medikamente

10.2.3.1 Bisphosphonate

In [Tabelle 74](#) sind die verschiedenen Bisphosphonate, mit spezifischer Zulassung, Nebenwirkungsprofil, Dosierung und Dosierungsanpassungen vergleichend dargestellt.

Tabelle 74: Übersicht Bisphosphonate, mit Indikation laut Zulassung, Dosierung und Nebenwirkungsspektrum

Indikation	Clodronat i.v.	Clodronat p.o.	Ibandronat i.v.	Ibandronat p.o.	Pamidronat i.v.	Zoledronat i.v.
TIH	x	x	x		x	x
Prävention SRE			x ^a	x ^a	x	x
Osteolysen		x			x ^{a, b}	
Osteoporosen			x	x		
Morbus Paget					x	
Dosierung						
TIH	1.500 mg/d	1.600 mg/d bzw. 1.040 mg (neue Galenik)	2 – 4 mg/d		abhängig von der Ca- Konzentration im Serum max. 90 mg/Behandlung	4 mg als Einzeldosis
SRE			6 mg/3 – 4 Wochen	50 mg/d	90 mg/3 – 4 Wochen	4 mg/3 – 4 Wochen

Indikation	Clodronat i.v.	Clodronat p.o.	Ibandronat i.v.	Ibandronat p.o.	Pamidronat i.v.	Zoledronat i.v.
					in Kombination mit Calcium p.o. 500 mg/d und Vitamin D p.o. 400 IE/d	in Kombination mit Calcium p.o. 500 mg/d und Vitamin D p.o. 400 IE/d
Osteoporose			3 mg alle 3 Monate	150 mg/4 Wochen		5 mg/12 Monate
Dosisanpassung bei Nephrotoxizität (Crea-Clearance)	50 – 80 ml/min: –25 % 12 – 50 ml/min: –25 – 50 % < 12 ml/min: – 50 %	30 – 50 ml/min: 1.200 mg/d < 30 ml/min: 800 mg/d	50 – 80 ml/min: 6 mg 30 – 50 ml/min: 4 mg < 30 ml/min: 2 mg Bei einer Dosierung von 3 mg monatl. ist bis zu einer Creatinin-Clearance von 30 ml/min keine	Dosierung 50 mg/d: 30 – 50 ml/min: 50 mg/2d < 30 ml/min: 50 mg monatl. Bei einer Dosierung von 150 mg monatl. ist bis zu einer Creatinin-Clearance von 30 ml/min keine	Dosisanpassung bei einer Creatinin-Clearance von bis 30 ml/min nicht erforderlich < 30 ml/min: nur Anwendung nach Nutzen-Risiko-Abwägung maximale Infusionsgeschw	50 – 60 ml/min: 3,5 mg 40 – 49 ml/min: 3,3 mg 30 – 39 ml/min: 3,0 mg

Indikation	Clodronat i.v.	Clodronat p.o.	Ibandronat i.v.	Ibandronat p.o.	Pamidronat i.v.	Zoledronat i.v.
			Anpassung erforderlich	Anpassung erforderlich	Indigkeits 60 mg/h empfohlen	
Nebenwirkungen klassenspezifisch	seltene NW von Aminobisphosphonaten: Kieferosteonekrosen, atypische Femurschaftfrakturen, Herzrhythmusstörungen					
Nebenwirkungen substanzspezifisch (häufig laut Fachinfo)						
gastrointestinale Beschwerden	x		x	x	x	x
erhöhte Transaminasen	x					
Hypokalzämie	x				x	x
Hypophosphatämie					x	
Hautreaktion			x	x	x	
grippeähnliche Symptome			x	x	x	x

Indikation	Clodronat i.v.	Clodronat p.o.	Ibandronat i.v.	Ibandronat p.o.	Pamidronat i.v.	Zoledronat i.v.
Kopfschmerzen					x	x
Knochen-, Gelenk- und Muskelschmerzen			x	x		x
Schenkelblock			x			
Augenerkrankungen			x		x	
Hypertonie					x	
Anämie						x
Nierenfunktionsstörung						
	Wenn keine Hyperkalzämie vorliegt, zusätzliche Gabe von oralem Calcium und Vitamin D, um das Risiko einer Hypokalzämie gering zu halten.					
TIH: Tumor-induzierte Hyperkalzämie, SRE: skeletal related event						
abei Mammakarzinom und Knochenmetastasen						
bMultiples Myelom						

Sowohl unter Bisphosphonaten als auch unter Denosumab wird das Auftreten atypischer Femurfrakturen, in der Regel subtrochantär, bzw. im Bereich der Epiphyse und mit charakteristischem radiologischen Befund, beschrieben [1377]. Das absolute Risiko für das Auftreten der Femurfraktur liegt zwischen 3,2 und 50 Fällen pro 100 000 Personenjahren, steigt aber mit der Dauer der Anwendung.

Zur Antiresorptiva-assoziierten Kiefernekrose siehe [Kapitel 10.2.4.](#)

10.2.3.1.1 Applikationsintervall Zoledronsäure

10.10	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Patient*innen mit ossären Metastasen und Zustand nach einjähriger Zoledronattherapie und stabilem Befund in 4-wöchentlichen Abständen sollte die anschließende Gabe von Zoledronat alle 12 Wochen erfolgen (OFF-LABEL).	
Level of Evidence 1	[1378], [1379], [1380], [1381], [1382], [1383], [1384]	
	Starker Konsens	

Zur Frage des Dosierungsintervalles bei Bisphosphonaten sind bisher vier Studien verfügbar [1380], [1381], [1378], [1384]. Die Studien betreffend Patientinnen mit Mammakarzinom wurden zudem in einer Metaanalyse zusammengefasst [1382].

In der Phase-III-, Nicht-Unterlegenheitsstudie [1380] wurde die Effektivität des verlängerten Zoledronsäure-Dosisintervalls von drei Monaten bei Frauen vornehmlich mit Mammakarzinom geprüft, die zuvor mit einer monatlichen Zoledronsäuregabe (ein Jahr) behandelt wurden (ZOOM-Studie). Die Nicht-Unterlegenheitsgrenze war mit 0,19 definiert. Es wurden 425 Patientinnen in zwei Gruppen randomisiert. Das primäre Outcome war als die Skelettmorbiditätsrate (Skelett-assoziierte Ereignisse pro Patientin pro Jahr) definiert. Im Ergebnis betrug diese in der 12-Wochengruppe 0,26 (95 % KI: 0,15 – 0,37) im Vergleich zur 4-Wochengruppe 0,22 (95 % KI: 0,14 – 0,29). Vier Patientinnen in der 12-Wochengruppe entwickelten eine Osteonekrose des Kiefers, während in der 4-Wochengruppe drei Patientinnen eine Osteonekrose entwickelten.

Wie auch in der ZOOM-Studie wurde in der OPTIMZE-2-Studie [1381] ebenfalls das Zoledronsäure-Dosisintervall im Nicht-Unterlegenheits-Design untersucht (12 Wochen vs. 4 Wochen Zoledronsäure (ZA) bei Patientinnen, die im Vorfeld monatlich eine i.v. Bisphosphonattherapie über ein Jahr oder länger erhielten). 403 Brustkrebspatientinnen mit Knochenmetastasen wurden in einem 1:1 Verhältnis in die Gruppe (n = 200) mit 4 mg Zoledronsäure alle 4 Wochen und in die andere Gruppe (n = 203) mit ZA alle 12 Wochen eingeteilt. Die Ergebnisse zeigten, dass die SREs zwischen vierwöchiger (22 %) und zwölfwöchiger ZA-Gabe (23,2 %) nahezu identisch waren. Die Differenz zwischen den SREs betrug damit 1,2 % (95 % KI: -7,5 % - 9,8 %; p = 0,724). Die Inzidenz der therapiebedingten „adverse events“ (TEAEs) war ähnlich in beiden Gruppen.

In der dritten Studie (Alliance) [1378] mit 1.822 Patient*innen (Pat. mit Mammakarzinom n = 833, Prostatakarzinom n = 674, Myelom n = 270, andere n = 40) wurde ebenfalls überprüft, ob die Gabe von Zoledronsäure alle 12 Wochen ausreichend ist, um das Auftreten von SREs gleichermaßen zu verhindern. Als primärer Studienendpunkt wurde die Anzahl an Patient*innen erfasst, die mindestens ein SRE (Strahlentherapie oder Operation des Knochens, Frakturen, Kompression des Rückenmarks) innerhalb von zwei Jahren erlitten. Der Anteil an Patient*innen, die während des Studienzeitraums ≥ 1 SRE erlitten, war in beiden Gruppen nahezu identisch: 29 % der Patient*innen, die Zoledronsäure monatlich erhielten (260/911) und 28 % der Patient*innen mit einem dreimonatigen Applikationszyklus (95 % KI: - 3,35 - 5,1 %, p = 0,79). Des Weiteren konnten innerhalb der Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Tumorart, Schmerz-Scores, Performance-Status, Osteonekrosen des Kiefers oder Zeit bis zum Auftreten eines SREs festgestellt werden.

Clemons et al. 2021 untersuchten bei Patient*innen mit Mammakarzinom (n = 160) und Prostatakarzinom (n = 133) sowie Knochenmetastasen unter und mit Beginn einer antiresorptiven Therapie (Zoledronat n = 63, Pamidronat n = 52 oder Denosumab n = 148) vergleichend die Gabe alle vier versus alle 12 Wochen. Auch hier war die 12-wöchentliche Gabe der 4 - wöchentlichen nicht unterlegen, auch in der hier als primären Endpunkt gewählten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (health related quality of life, HRQoL) [1384].

10.2.3.2 RANK-Ligand-Antikörper Denosumab

In der untenstehenden Tabelle sind Dosierung, häufige Nebenwirkungen und Zulassung von Denosumab aufgeführt.

Tabelle 75: Denosumab: Dosierung, häufige Nebenwirkungen und Zulassung

	Denosumab
Indikation	Prävention von SRE bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen und Knochenbefall Riesenzelltumore des Knochens
Dosierung	Dosierung zur Prävention von SRE bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen und Knochenbefall: 120 mg s.c./alle 4 Wochen in Kombination mit täglich 500 mg Calcium p.o. und 400 IE Vitamin D p.o. abweichende Dosierung bei Riesenzelltumoren des Knochens
häufige Nebenwirkungen	gastrointestinale Beschwerden, insbesondere Diarrhoe, Hypokalzämie, Hypophosphatämie, Hyperhidrose, Kiefernekrosen, Dyspnoe, muskuloskelettale Schmerzen, neues primäres Malignom
Dosisanpassung bei Nephrotoxizität	nicht erforderlich

10.2.3.2.1 Applikationsintervall Denosumab

10.11	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence 1	Aufgrund fehlender Daten ist eine Empfehlung für oder gegen die Erweiterung des Applikationsintervalls von Denosumab nach 1-jähriger Gabe nicht möglich.	
	[1350] , [1385] , [1384]	
	Starker Konsens	

Hierzu liegen im Gegensatz zu den Bisphosphonaten weniger Studien vor, aus den bisherigen Daten kann noch keine belastbare Aussage bezüglich einer möglichen Verlängerung des Dosierungsintervalls getroffen werden [\[1350\]](#), [\[1385\]](#). In einem systematischen Review, das verschiedene Dosierungsintervalle bei osteoprotektiver Therapie metaanalytierte, gingen 160 Patientinnen aus o.g. Studien mit Denosumab Therapie ein [\[1382\]](#). Ein separates Pooling dieser beiden Studien in Hinblick auf „on study SRE“ erfolgte nicht, sondern nur zusammen mit Bisphosphonat-Dosis Eskalationsstudien. Dazu kommen noch 160 Patient*innen mit Denosumab in der oben beschriebenen Studie von Clemons et al. 2021 [\[1384\]](#).

Leider stehen die Ergebnisse der REDUSE-Studie nach wie vor aus: in dieser Nicht-Unterlegenheitsstudie werden geplant 1.380 Patient*innen untersucht (Prevention of symptomatic skeletal events with denosumab administered every 4 weeks versus every 12 weeks: A noninferiority phase III trial) [\[1386\]](#). Die Ergebnisse werden für 2026 erwartet und helfen hoffentlich dabei, eine belastbare evidenzbasierte Empfehlung zu formulieren.

10.2.3.2.2 Absetzen von Denosumab

Da es etwa zwei Jahren nach dem Absetzen von Denosumab zu einem „Rebound-Phänomen“ mit einer Steigerung der Rate multipler Wirbelkörperfrakturen kommen kann, empfiehlt die DVO-Leitlinie [\[1387\]](#) nach dem Absetzen von Denosumab nach Erreichen des Therapieziels die Gabe von Zoledronat über 1 - 2 Jahre.

Das Absetzen von Denosumab führt zu einem „Rebound-Phänomen“ mit einer Steigerung der Rate multipler Wirbelkörperfrakturen nach etwa zwei Jahren [\[1388\]](#), [\[1389\]](#), [\[1390\]](#), [\[1391\]](#). Hintergrund ist eine Abnahme der Knochendichte aufgrund eines gesteigerten Knochenabbaus [\[1392\]](#). Die Ursache liegt im Wirkmechanismus von Denosumab. Anders als Bisphosphonate wird Denosumab nicht in die Knochenoberfläche eingelagert, sondern hemmt u. a. die Ausreifung von Osteoklastenvorläufern. Nach Absetzen klingt dieser Effekt rasch ab und es entwickelt sich eine Phase der Knochenrekonstruktion (bone remodeling).

Die Steigerung der Rate multipler vertebraler Frakturen wurde zuerst beim Einsatz von Denosumab in der Indikation „Osteoporose“ gemacht. Inzwischen gibt es die ersten Hinweise, dass das Rebound-Phänomen auch bei Brustkrebspatientinnen unter Aromatasehemmer-Therapie auftritt [\[1393\]](#).

Derzeit wird eine Diskussion darüber geführt, wie dieser Rebound-Effekt und nachfolgende, klinische Symptome vermieden werden können. Voraussetzung ist, dass die Indikation zum Einsatz von Denosumab aufgrund der erreichten Verbesserung der Knochendichte und -struktur nicht mehr besteht. Publikationen zeigen die Möglichkeit des Erhalts der Knochendichte durch die Verabreichung von Zoledronsäure bei Patientinnen, nach beendeter Denosumab-Behandlung. Daten zur Frakturvermeidung liegen allerdings noch nicht vor [1394], [1395], [1396]. Ebenso ist unklar, wie lange eine solche Zusatzbehandlung durchgeführt werden soll. Eine pragmatische Empfehlung ist die Verabreichung eines Bisphosphonats über einen Zeitraum von 1 – 2 Jahren unter Kontrolle der Marker des Knochenstoffwechsels [1397], [1398].

10.2.4 Prophylaxe der Antiresorptiva-assoziierten Kieferosteonekrose

10.12	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Zur Prävention von Kieferosteonekrosen sollen vor der Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab - eine zahnärztliche Untersuchung und die ggf. erforderliche zahnärztliche Sanierung sowie - eine Unterweisung und Motivation der Patient*innen zu überdurchschnittlicher (sorgfältig und regelmäßig) Mundhygiene stattfinden, sowie im Verlauf - regelmäßige risikoadaptierte zahnärztliche Untersuchungen erfolgen.	
Level of Evidence 1	[1399], [1400], [1401], [1402]	
	Starker Konsens	

Die Häufigkeitsrate der Antiresorptiva-assoziierten Osteonekrose des Kiefers ist abhängig von der Grunderkrankung, dem zur Anwendung kommenden Wirkstoff, der Applikationsform, -dauer und -frequenz sowie von den zusätzlich verabreichten Medikamenten. Ein hohes Risiko besitzen Patient*innen mit maligner Grunderkrankung und intravenöser Verabreichung eines hochpotenten, stickstoffhaltigen Bisphosphonats, das hochfrequent und über einen längeren Zeitraum verabreicht wurde. Andere Einflussfaktoren sind weitere, die Wundheilung kompromittierende Erkrankungen bzw. medikamentöse Therapien. Für Patient*innen mit Malignomen werden daher Prävalenzen für die Osteonekrose von 1 - 19 % beschrieben [1403], [1404], [1405], [1406].

Die Lebensqualität (QoL) wird durch eine Osteonekrose auf Basis von Minderung der Kaufunktion, Schmerzen, Sensibilitäts- und Schluckstörung, die letztendlich das QoL-Merkmal "Essen in Gesellschaft" verschlechtern, deutlich reduziert und ist

vergleichbar bzw. schlechter als für Patient*innen mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle [1407].

Die Nekroseentstehung wird meist durch Entzündungen in der Mundhöhle getriggert wie Zähne mit geschädigtem Zahnhalteapparat (Parodontitis), Prothesendruckstellen als Keimeintrittspforten und Zahnextraktionen ohne Sicherheitskautele. Eine präventive Vorstellung bei der Zahnärztin bzw. dem Zahnarzt mit entsprechender zahnärztlicher Therapie wirkt dem entgegen und reduziert die Rate an Neuerkrankungen deutlich.

Ziel der zahnärztlichen Anbindung ist eine Prophylaxe vor und eine Prävention unter bzw. nach Bisphosphonattherapie sowie die Früherkennung von Osteonekrosen der Kiefer [1400], [1402]. Aus diesem Grund ist eine Absprache zwischen Bisphosphonatverordnung und der Zahnärztin bzw. dem Zahnarzt sehr zu empfehlen. Als Kommunikationsbasis kann der Laufzettel „Überweisung/ Konsil vor antiresorptiver Therapie des Knochens (Bisphosphonate, Denosumab)“ der AGSMO herangezogen werden (www.agsmo.de).

Für weitere Informationen, insbesondere zu Therapieoptionen, sei auf die S3-Leitlinie *Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen* oder die internationalen Leitlinien der MASCC/ISOO/ASCO verwiesen [1403], [1408].

10.3 Chirurgische Intervention

10.3.1 Indikation zur chirurgischen Therapie ossärer Manifestationen

10.3.1.1 Bioptische Sicherung

10.13	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Eine bioptische Sicherung bei Verdacht auf ossäre Manifestationen soll bei Therapiekonsequenz durchgeführt werden, wenn radiologische und/ oder klinische Befunde nicht in Einklang mit der Diagnose einer Knochenmetastase zu bringen sind.	
	Starker Konsens	

In Fällen, in denen klinisch und radiologisch nicht eindeutig zu klären ist, ob es sich um eine Knochenmetastase oder eine andere Entität handeln könnte (z.B. Lymphom, Sarkom), oder auch wenn es notwendig ist, die Biologie der Metastasen spezifischer zu charakterisieren, besteht die Indikation zu einer Biopsie. Diese kann minimalinvasiv (Stanze/ Feinnadel) oder mittels Inzisionsbiopsie erfolgen. Die Durchführung der Biopsie muss immer gemäß der Regularien aus der Sarkomchirurgie erfolgen [1409]. Letztlich muss insbesondere vermieden werden, dass bei einer singulären Osteolyse eine chirurgische (intraläsionale) Therapie erfolgt, ohne ein Sarkom ausgeschlossen zu haben. Auch bei Patient*innen mit einem bekannten Primärtumor kann durchaus ein Zweittumor z.B. in Form eines Sarkoms oder eines Lymphoms vorliegen.

Benigne Knochentumoren (z.B. das Enchondrom), tumor-like lesions (z.B. die Fibröse Dysplasie) oder Knocheninfarkte stellen keine seltenen Zufallsbefunde in der Ausbreitungsdiagnostik (z.B. Skelettszintigraphie oder CT-Untersuchungen) bei Tumorpatient*innen dar. Eine fälschliche Einordnung dieser Befunde als Knochenmetastase kann für die einzelne Patientin bzw. den einzelnen Patienten gravierende therapeutische Konsequenzen nach sich ziehen. Die Mehrzahl der oben genannten benignen Läsionen können radiologisch eindeutig hinsichtlich Entität und Dignität klassifiziert werden und bedürfen nur in Ausnahmefällen einer bioptischen Sicherung. Im Zweifel empfiehlt sich eine Vorstellung der Patientin bzw. des Patienten in einem auf die Behandlung von Knochentumoren spezialisierten Zentrums.

10.3.1.2 Operative Therapie von ossären Manifestationen

10.14	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2025
EK	Indikationen zur chirurgischen Therapie von ossären Manifestationen können sein: • Myelonkompression mit neurologischen Symptomen, • pathologische Fraktur, • drohende Fraktur (Frakturrisiko z.B. über Mirel-Score, Spinal Instability Neoplastic Scale (SINS)), • solitäre Spätmetastase, • Osteolysen mit Progress nach Strahlentherapie, • therapieresistente Schmerzen.	
	Starker Konsens	

Im Falle des Vorliegens ossärer Metastasen ist bei vielen Tumorerkrankungen von einem generalisierten Krankheitsgeschehen auszugehen, sodass ein kuratives Vorgehen meist nicht möglich erscheint. Bei solitären (Spät-) Metastasen oder Oligometastasen von Nierenzell-, Brust- und Schilddrüsenkarzinomen wird diskutiert, ob durch eine R0-Resektion eine kurative Therapie möglich ist (siehe unten) [\[1410\]](#).

Bei palliativem Therapiecharakter stehen in Abhängigkeit von der Entität und dem Krankheitsstadium konservative Maßnahmen wie Strahlen-, Radionuklid-, und medikamentöse Tumorthapien im Vordergrund des Behandlungskonzeptes [\[1411\]](#). Eine operative Therapie intendiert bei Patient*innen mit Skelettmetastasen zumeist eine Verbesserung der Lebensqualität durch eine Wiederherstellung bzw. den Erhalt der Mobilität (z.B. operative Stabilisierung einer (drohenden) pathologischen Fraktur) und durch Schmerzreduktion.

Die bereits eingetretene pathologische Fraktur stellt im Bereich der Extremitäten die wesentliche Indikation für eine chirurgische Therapie dar. Bei einer pathologischen Fraktur der unteren Extremitäten besteht bei mobilen, nicht präfinalen Patient*innen eine Indikation zur operativen Therapie.

Einschätzung des Frakturrisikos

Bei drohenden Frakturen der Extremitäten kann die Frakturgefahr mithilfe des Mirels-Scores abgeschätzt werden [1412]. Dieser Score berücksichtigt neben der Lokalisation der Metastase, den Schmerz, die Tumormatrix (osteolytisch versus osteoplastisch oder gemischt) und die Größe der Manifestation. So besteht z.B. ab neun Punkten eine 33 %ige Frakturwahrscheinlichkeit innerhalb der nächsten sechs Monate (Tabelle 76). Auch wenn zwischenzeitlich diverse Scoringsysteme, z.B. unter Beihilfe genauerer CT-Messwerte entwickelt wurden, können diese nur als Orientierungshilfe in der Indikationsstellung dienen [1411], [1413], [1414]. Die Entscheidung für oder gegen eine prophylaktische Stabilisierung ist individuell zu treffen. Zu vermeiden ist eine langfristige Immobilisierung der Patientin bzw. des Patienten bei ausgeprägter Frakturgefahr, wenn durch eine Stabilisierung eine zügige Wiederherstellung der Mobilität und Verbesserung der Lebensqualität zu erzielen wäre.

Tabelle 76: Mirels-Score zur Einschätzung des Frakturrisikos bei Extremitäten - Läsionen

Faktor	1	2	3
Lokalisation	obere Extremität	untere Extremität	peritrochantär
Schmerz	gering	mäßig	belastungsabhängig
Läsion	osteoplastisch	gemischt	osteolytisch
Größe	< 1/3 der kortikalen Zirkumferenz	1/3 - 2/3 der kortikalen Zirkumferenz	> 2/3 der kortikalen Zirkumferenz

Das Pendant zum Mirels-Score stellt für Wirbelsäulenmetastasen die Spinal Instability Neoplastic Scale (SINS) dar, welche anhand einer CT-Bildgebung erfasst werden kann [1415]. Auch dieser Score beurteilt die Instabilität der Wirbelsäule anhand eines Punktesystems. Neben der Frage, ob es sich um eine osteolytische, gemischt lytisch/plastisch oder osteoplastische Metastase handelt, fragt er detailliert die Lokalisation der Metastase in der Wirbelsäule und im Wirbelkörper, die Schmerzintensität und das spinale Alignment (normal/ Subluxation/ Translation/ de-novo Deformität) ab (Tabelle 77). Ein möglicherweise schon eingetretener Wirbeleinbruch (nicht vorhanden/ unter oder über 50 %) und eine Beteiligung der Wirbelkörperhinterkante (uni- oder bilateral) werden dokumentiert. Die Wirbelsäule gilt als stabil zwischen 0 - 6 Punkten, fraglich stabil zwischen 7 - 12 und sicher instabil zwischen 13 - 18 Punkten.

Tabelle 77: Spinal Instability Neoplastic Scale (SINS) zur Einschätzung des Frakturrisikos bei Wirbelsäulenmetastasen

SINS Klassifikation		Score
Lage	junktional (Hinterkopf- C2, C5-C7, T11-L1, L5-S1)	3
	mobiler Rücken (C3-C6, L2-L4)	2
	halbsteif (T3-T10)	1
	steif (S2-S5)	0
Schmerz ¹	ja	3
	vereinzelt Schmerzen, aber nicht mechanisch	1
	schmerzfrequente Läsionen	0
Knochenläsionen	lytisch	2
	gemischt (lytisch/plastisch)	1
	plastisch	0
radiographische spinale Ausrichtung	Subluxation/ Translation eingestellt	4
	de-novo Deformation (Kyphose/ Skoliose)	2
	normale Ausrichtung	0
Wirbelkörperbrüche	> 50 % Zerfall	3
	< 50 % Zerfall	2
	kein Zerfall von > 50 % des Körpers involviert	1
	keine der bereits oben genannten	0
posterolateraler Einfluss auf spinale Elemente ²	bilateral	3
	unilateral	1

SINS Klassifikation		Score
	weder noch	0
¹ Schmerzverbesserung im Ruhezustand und/ oder Schmerz im Bewegungszustand/ bei Rotation ² Frakturen des Wirbelkörpers, der Gelenkfortsätze oder kostovertebralen Gelenken oder Ersatz mit Tumor nach Fisher et al.2010 [1415] ,		

Einschätzung der Prognose

Die individuelle Einschätzung der Prognose einer Patientin oder eines Patienten mit einer Knochenmetastasierung ist trotz verschiedener Scoresysteme weiterhin als schwierig zu bezeichnen. Während für Metastasen der langen Röhrenknochen Scoresysteme nur selten zur Anwendung kommen, wie beispielsweise ein Tool der Scandinavian Sarcoma Group [\[1416\]](#), so sind u.a. die von Tokuhashi et al. [\[1417\]](#) sowie Tomita et al. [\[1418\]](#) entwickelten Scoresysteme zur Beurteilung der präoperativen Evaluation der Prognose bei Metastasen der Wirbelsäule schon häufig im klinischen Einsatz. Anhand dieser Scores wird je nach erreichter Punktzahl eine konservative oder operative Therapieempfehlung ausgesprochen. Es bleibt aber immer kritisch anzumerken, dass die Scores anhand retrospektiver Daten mit kleinen Fallzahlen entwickelt wurden. Dennoch können sie Anhaltspunkte für oder gegen eine chirurgische Therapie bieten [\[1414\]](#).

Zwar sollte das Ausmaß der operativen Maßnahme von der 3-S-Regel geprägt sein: „save, short & simple“, d. h., dass in den meisten Fällen einem kurzen, sicheren und einfachen Verfahren der Vorzug zu geben ist [\[1411\]](#). Zu betonen ist in diesem Zusammenhang aber insbesondere die „sichere“ chirurgische Therapie. Das oberste Ziel muss es sein, bei Patient*innen Revisionsoperationen z.B. durch Materialversagen oder Tumorrezidiv zu vermeiden. Das Risiko für eine solche Komplikation stellt neben dem gewählten Operationsverfahren an sich insbesondere die fehlerhafte Einschätzung der Prognose der Patientin oder des Patienten dar. Je länger eine Patientin oder ein Patient mit Knochenmetastasen überlebt, desto höher ist das Risiko für o.g. Komplikationen. Gerade bei Patient*innen mit guter Prognose, aber strahlenresistenten Osteolysen sollten auch resezierende Verfahren angedacht werden, um mittelfristige Probleme wie ein Implantatversagen zu vermeiden [\[1411\]](#).

10.3.2 Operationsverfahren

10.3.2.1 Operationsverfahren an den Extremitäten

10.15	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei der Wahl des geeigneten Operationsverfahrens bei ossären Manifestationen im Bereich der Extremitäten sollte neben der Entität und Strahlensensibilität des Tumors, die Prognose der Patientin bzw. des Patienten berücksichtigt werden.	
	Starker Konsens	

Bei der Wahl des Operationsverfahrens gilt, dass neben der Entität und Strahlensensibilität des Tumors, die Prognose der Patientin bzw. des Patienten Berücksichtigung findet.

Eine weite Tumorresektion (R0-Resektion) und zumeist Implantation einer Tumorprothese ist bei Patient*innen zu bevorzugen, welche eine gute Prognose aufweisen (insbesondere singuläre Spätmetastasen bei Mamma- und Nierenkarzinom). Auch singuläre Schilddrüsenkarzinommetastasen, welche nicht mittels konservativer Therapiemaßnahmen zu kontrollieren sind, können eine Indikation zu einer R0-Resektion darstellen. Neben der Prognoseverbesserung, die die Patient*innen hierdurch erfahren, ist mit diesem Vorgehen auch am ehesten sichergestellt, dass es auch nach Jahren zu keinem lokalen Tumorprogress kommen wird.

Ratasvuori et al. (2014) konnten anhand der Daten des Knochenmetastasenregisters der Scandinavian Sarcoma Group zeigen, dass bei Patient*innen mit einer solitären Metastase eines Nierenzellkarzinoms eine R0-Resektion im Gegensatz zu einer intraläsionalen Resektion mit einem 4-fach längeren Gesamtüberleben assoziiert war [\[1419\]](#).

Bei Vorliegen einer deutlich eingeschränkten Lebenserwartung wird eher eine intraläsionale Resektion erfolgen und nach Möglichkeit auf die Implantation einer Tumorendoprothese verzichtet werden. Eine Ausnahme können Nierenkarzinommetastasen aufgrund ihrer relativen Strahlenresistenz darstellen. Des Weiteren kann die Implantation einer Tumorprothese trotz intraläsionalem Vorgehen bei einem ausgedehnten Knochensubstanzverlust notwendig werden, bei dem auch eine konventionelle Endoprothese nicht mehr ausreicht.

Die Wahl des geeigneten Osteosyntheseverfahrens hängt neben der Prognose der Patient*innen von einer Reihe anderer Faktoren ab, wie zum Beispiel der Lokalisation der Fraktur, dem Knochensubstanzverlust und der Strahlensensibilität des Tumors. Prinzipiell kommen die Platten- und tendenziell häufiger die Marknagelosteosynthese zum Einsatz. Bei der Wahl des Operationsverfahrens ist zu berücksichtigen, dass der tumorkontaminierte Knochen häufig keine Frakturheilung zeigt [\[1420\]](#). So ermittelten Gainor und Buchert, dass nach einer pathologischen Fraktur in 50 % der Fälle keine Frakturheilung mehr eintritt [\[1421\]](#). Daher ist bei der Wahl der Operationsmethode zu bedenken, dass die Osteosynthese für den Rest des Lebens die komplette Lastübertragung der betroffenen Extremität übernehmen muss. Aufgrund der fehlenden Knochenheilung erfolgt daher in der Regel nach der Kürettage des Tumors

eine Verbundosteosynthese mittels Knochenzement. Die exotherme Polymerisation des Knochenzementes übt einen zusätzlichen tumortoxischen Effekt aus.

Bei gelenknahen Frakturen wird in der Regel die Implantation einer zementierten Endoprothese durchgeführt, wenn eine sichere Fixation der Osteosynthese zum Gelenk hin nicht mehr möglich ist [1422]. Bei fehlendem Nachweis einer Arthrose der Hüftpfanne kommt eine Hemiarthroplastik zur Anwendung. Bei Vorliegen von ausgeprägten arthrotischen Veränderungen oder einer simultanen Osteolyse des Acetabulums erfolgt die simultane Implantation einer Hüftpfanne (gegebenenfalls mit einer Pfannendachplastik bei einer Osteolyse des Acetabulums).

10.3.2.2 Therapieverfahren an der Wirbelsäule

Die Wahl des geeigneten Therapie- oder Operationsverfahrens richtet sich zuallererst nach der Indikation für den operativen Eingriff. Die Therapieentscheidung kann nur individuell für jede Patientin bzw. jeden Patienten anhand der klinischen Gesamtkonstellation unter besonderer Berücksichtigung der Prognose der Patientin bzw. des Patienten getroffen werden.

10.3.2.2.1 Stabile Wirbelkörpermetastasen oder -manifestationen ohne Myelonkompression

10.16	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Bei nicht stabilitätsbedrohenden ossären Manifestationen inklusive Wirbelkörpermanifestationen ohne Nachweis einer Myelonkompression sollte eine konservative Therapie (systemische Tumorthherapie, Radionuklidtherapie, Bisphosphonat/ RANK-Ligand-Antikörper) oder lokale Bestrahlung einer operativen Therapie vorgezogen werden.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

Stabile Wirbelkörpermetastasen oder Manifestationen ohne Nachweis einer Myelonkompression werden, wenn möglich, konservativ (systemische Tumorthherapie, Strahlentherapie, osteoprotektive Medikation) therapiert.

Siehe [Kapitel 10.4.1](#) Indikation zur Strahlentherapie ossärer Manifestationen.

Gegebenenfalls kann zur Schmerzreduktion die Ruhigstellung in einer Rumpforthese erfolgen. Die Indikation für eine Orthesenbehandlung insbesondere im Bereich des thorakolumbalen Übergangs zur Verhinderung oder Stabilisierung einer bereits eingetretenen pathologischen Fraktur ist aufgrund des mechanisch nicht nachgewiesenen Effektes kritisch zu stellen.

Das oberste Ziel einer operativen Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen oder Manifestationen besteht in der korsettfreien Mobilisation der Patientin bzw. des Patienten [1423], [1424]. Zur Erreichung dieses Ziels muss die Operation eine weitestgehende Schmerzfreiheit ohne relevante neurologische Defizite gewährleisten.

Eine R0-Resektion in Form einer en-bloc Spondylektomie wird bei Vorliegen einer solitären Knochenmetastase analog zu den Extremitäten angestrebt. Die Hauptindikation stellt in der Regel die solitäre Nieren- und Mammakarzinommetastase dar [\[1425\]](#). Neben einer möglichen Verlängerung der Überlebenszeit der Patient*innen, besteht das wesentliche Ziel der Operation in der Verhinderung des Lokalrezidivs [\[1423\]](#).

10.3.2.2.2 Kompressionsfraktur (drohend bzw. eingetreten) mit therapierefraktären Schmerzen

10.17	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Chirurgische Maßnahmen wie eine perkutane Zementaugmentation oder eine Vertebro- oder Kyphoplastie können bei therapierefraktären Schmerzen mit drohender bzw. eingetretener Kompressionsfraktur eines oder mehrerer Wirbelkörper im Bereich der BWS und LWS ohne Einbruch des Tumors in den Spinalkanal eingesetzt werden, um eine zügige Schmerzreduktion zu erreichen.	
Level of Evidence 1	[1426] , [1427] , [1428] , [1429]	
	Starker Konsens	

In einer multizentrischen, randomisierten klinischen Studie verglichen Berenson et al. (2011) Patient*innen mit einer tumorbedingten Kompressionsfraktur der Wirbelsäule (Befall von 1 - 3 Wirbelkörpern), die sich entweder einer Kyphoplastie (n = 70) oder einer konservativen Therapie (n = 64) unterzogen. Das Alter der Fraktur lag in beiden Gruppen zusammen geschätzt im Median bei 3,5 Monaten [\[1426\]](#).

Die Studie konnte zeigen, dass der Roland-Morris disability Score (RDQ) innerhalb eines Monats in der Kyphoplastie-Gruppe von durchschnittlich 17,6 auf 9,1 Punkte reduziert werden konnte (95 % KI: -6,4 - -10,2; $p < 0,0001$). Demgegenüber blieb der Punktwert in der Kontrollgruppe mit einer Reduktion von 18,2 auf 18,0 Punkte nahezu unverändert (95 % KI: -0,8 - 1,0; $p = 0,83$). Auch der SF-36 Score und die Schmerzen (backpain NRS) konnten in der Kyphoplastie-Gruppe signifikant reduziert werden. Der Schmerz war in der Kyphoplastie-Gruppe schon nach sieben Tagen signifikant gegenüber der Kontrollgruppe reduziert ($p < 0,0001$). Aufgrund des fehlenden Therapieerfolges in der Kontrollgruppe erfolgte bei 34 Patient*innen nach einem Monat eine Kyphoplastie mit einem ebenfalls ähnlichen Therapieerfolg. Der unmittelbar durch die Kyphoplastie einsetzende Therapieerfolg konnte auch noch 12 Monate postoperativ bestätigt werden.

Diese Daten wurden mittlerweile in weiteren prospektiven Studien bestätigt [\[1429\]](#), [\[1428\]](#). So beschreibt der EVOLVE-Trial bei 354 Patient*innen mit schmerzhafter vertebraler - Osteoporose- und/oder Metastasen-bedingter Kompressionsfraktur, einen deutlichen Rückgang der Schmerzsymptomatik (NRS von 8,7 auf 2,7; Oswestry Disability Index: ODI von 63,4 auf 27,1; Verbesserung des Short Form-36 Questionnaire Physical Component Summary SF-36 PCS von 24,2 auf 36,6).

Neben unabhängig von der Tumorerkrankung bestehenden substantiellen Komorbiditäten kann eine zu ausgedehnte knöcherne Destruktion des Wirbelkörpers und insbesondere eine Beteiligung der Hinterkante des Wirbelkörpers in der CT-Bildgebung eine Kontraindikation für Vertebro- oder Kyphoplastie darstellen [1426]. Bei kleineren Arrosionen der Hinterkante muss individuell mit einem Wirbelsäulenchirurgen über das Risiko des Zementaustritts in den Spinalkanal diskutiert werden. Eck et al. ermittelten in einer Metaanalyse bei einem von einer Metastase infiltrierten Wirbelkörper den Nachweis eines Zementaustritts in 19,7 % der Fälle nach einer Vertebroplastie im Vergleich zu 7,0 % nach einer Kyphoplastie ($p < 0,001$) [1427]. Symptomatische Zementaustritte wurden allerdings nur in 1,6 % der Fälle nach Vertebro- und 0,3 % nach Kyphoplastie dokumentiert ($p < 0,01$). In der Studie von Berenson et al. traten keine symptomatischen Zementaustritte auf [1426].

10.3.3 Chirurgische Verfahren in Kombination mit Strahlentherapie

10.3.3.1 Instabile Wirbelkörpermetastasen/ - manifestation, Myelonkompression

10.18	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Patient*innen mit einer akut aufgetretenen, funktionell relevanten kompressionsbedingten Rückenmarkschädigung bei gutem Allgemeinzustand und ausreichender Überlebensprognose soll zum frühestmöglichen Zeitpunkt innerhalb von 24 Stunden eine notfallmäßige Dekompression erfolgen, um bleibende neurologische Defizite zu minimieren.	
	Starker Konsens	

10.19	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Bei der kombinierten Therapie (Chirurgie + Radiotherapie) soll zunächst der chirurgische Eingriff durchgeführt werden, gefolgt von der Radiotherapie.	
Level of Evidence 1	[1430]	

Bei Patient*innen mit einem akut aufgetretenen, funktionell relevanten Querschnitt steht die Indikation für eine notfallmäßige Dekompression, um neurologische Defizite zu verhindern oder zu reduzieren. Entscheidend sind der allgemeine Zustand und die OP-Fähigkeit der Patientin bzw. des Patienten, die Erkrankungssituation und deren Überlebensprognose.

Die 360°-Dekompression beinhaltet dabei ein sofortiges Tumorebulking um den gesamten Duraschlauch herum. In der Regel schließt sich an die Dekompression noch eine dorsale oder ventrale Stabilisierung - in Abhängigkeit der Lokalisation der

Metastase und der Destruktion des Wirbelkörpers - an. So kann ein Wirbelkörperersatz bei einer ausgedehnten Destruktion des Wirbelkörpers notwendig werden, da die alleinige dorsale Instrumentation mit Pedikelschrauben in der prognostizierten verbleibenden Lebenszeit mit hoher Wahrscheinlichkeit mechanisch versagen würde.

Entscheidend für das neurologische Outcome ist eine frühestmögliche Intervention, anzustreben innerhalb von 24 Stunden. Voraussetzung dafür sind zügige Absprachen im interdisziplinären Behandlungsteam.

In der Benchmark Studie von Patchell et al. (2005) wurden Patient*innen mit einer im MRT nachgewiesenen Myelonkompression aufgrund einer oder mehrerer Wirbelsäulenmetastasen und zumindest einem neurologischen Symptom, inklusive Schmerzen, randomisiert prospektiv verglichen [1430]. 51 Patient*innen wurden einer Strahlentherapie von insgesamt 30 Gy (30 Gy/10 Fraktionen) und 50 Patient*innen einer operativen 360°-Dekompression mit 14 Tage postoperativ anschließender Strahlentherapie (30 Gy/10 Fraktionen) unterzogen. Die Operation erfolgte innerhalb von 24 Stunden nach der Randomisation, eine Spezifikation der Operation hinsichtlich des Zugangswegs, der Technik der Dekompression und eventueller zusätzlicher Instrumentierung der Wirbelsäule bestand nicht. Die Einschlusskriterien waren eine geschätzte Überlebenszeit von > 3 Monaten, eine Kompression des Rückenmarks auf einer Ebene, vollständige Querschnittslähmung < 48 Stunden und keine vorherige Bestrahlung des Zielgebiets.

Den primären Endpunkt der Studie - die Gehfähigkeit, definiert als Möglichkeit zumindest vier Schritte ohne Hilfe zu absolvieren - erreichten 84 % der Patient*innen aus der Kombinations-Gruppe Chirurgie gefolgt von Bestrahlung (42/50) und nur 57 % aus der Gruppe mit alleiniger Strahlentherapie (29/51) (OR 6,2; 95 % KI: 2,0 – 19,8; $p = 0,001$). Zudem zeigten sich statistische Vorteile in der Länge der Gehfähigkeit (median 122 Tage vs. 13 Tage, $p = 0,003$). Bei Betrachtung der 32 Patient*innen mit einer vor der jeweiligen Intervention nicht mehr bestehenden Gehfähigkeit zeigte sich, dass 62 % (10/16) in der Chirurgie+ Strahlentherapie-Gruppe und nur 19 % (3/16) in der Strahlentherapie-Gruppe eine (partielle) Gehfähigkeit wiedererlangten ($p = 0,01$). Die Aufrechterhaltung der Kontinenz und die Schmerzreduktion waren ebenso besser. Patient*innen aus der kombinierten Gruppe wiesen eine geringere 30-Tages Mortalität gegenüber der Strahlentherapie-Gruppe auf (6 % vs. 14 %, $p = 0,32$) und auch der Krankenhausaufenthalt war durch die Operation nicht verlängert.

Eine spätere Matched-Pair-Analyse für ein größeres Patient*innenkollektiv ($n = 324$) konnte die Vorteile für eine Kombination Chirurgie + Strahlentherapie gegenüber alleiniger Strahlentherapie (unterschiedliche Schemata, überwiegend 10 x 3 Gy, 15 x 2,5 Gy, 20 x 2 Gy) nicht nachvollziehen [1431]. Eine Gehfähigkeit nach Therapie wurde in 69 % nach Kombinationsbehandlung und in 68 % nach alleiniger Strahlentherapie erreicht ($p = 0,99$). Nach sechs Monaten betrug die lokale Kontrolle 96 % bzw. 98 % ($p = 0,48$), das Gesamtüberleben 59 % bzw. 57 % ($p = 0,50$). In keiner Subgruppe (Dekompression mit Stabilisierung, alleinige Laminektomie, solider Primärtumor, solider Primärtumor mit Dekompression und Stabilisierung, solider Tumor mit Laminektomie) fand sich ein signifikanter Vorteil der Kombinationsbehandlung.

George et al. stellten in einem Cochrane-Review von 2015 [1432] bezüglich der Fragestellung Chirurgie + Radiotherapie versus Radiotherapie bei Myelonkompression zusätzlich eine sehr kleine Studie mit 29 Teilnehmer*innen und methodisch geringer

Qualität vor, hier erbrachte die Laminektomie plus Bestrahlung keinen Vorteil gegenüber der Bestrahlung alleine. Die Einbeziehung der Daten von Patchell [1430] führten in der Diskussion und Bewertung dennoch zu einem Vorteil der chirurgischen Dekompression in Kombination mit Strahlentherapie für ein mit Bedacht ausgewähltes Patient*innenkollektiv.

Bei Patient*innen mit längerer Überlebensprognose liegt somit die höchste Evidenz für eine Kombination aus operativer Dekompression mit anschließender Strahlentherapie (Standarddosierung 10 x 3 Gy) vor.

Für Patient*innen mit besonders schlechter Prognose ist eine alleinige Strahlentherapie mit einem verkürzten Schema (5 x 4 Gy oder 1 x 8 Gy) bedenkenswert.

Bezüglich Dosierungs- und Fraktionierungsschemata sowie alleiniger Strahlentherapie siehe [Kapitel 10.4](#) Strahlentherapeutische Intervention.

10.3.3.2 Intraläsionale operative Eingriffe und Strahlentherapie

10.20	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Nach intraläsional und marginal durchgeführtem operativem Verfahren an ossären Manifestation sollte eine postoperative Strahlentherapie erfolgen.	
	Starker Konsens	

Das lokale Fortschreiten der Erkrankung zu verringern und damit das Risiko einer Prothesenverschiebung und Notwendigkeit einer Re-Operation zu reduzieren sind Gründe für eine lokale Bestrahlung nach jedem intraläsional und marginal durchgeführtem Verfahren [1411], [1433]. Über die Frage des Beginns der adjuvanten Strahlentherapie existieren keine prospektiv-randomisierten Studien, sodass nur allgemeine Empfehlungen abgegeben werden können [1434]. Nach Abschluss der Wundheilung - in der Regel nicht vor Abschluss der ersten oder zweiten postoperativen Woche - ist der Beginn der Strahlentherapie möglich [1434]. Nach R0-Resektion einer Knochenmetastase ist die Notwendigkeit einer adjuvanten Strahlentherapie nicht belegt.

Bei einer schon präoperativ applizierten Strahlentherapie muss sowohl an den Extremitäten als auch an der Wirbelsäule eine erhöhte Rate an Wundheilungsstörungen in Kauf genommen werden. Eine präoperative Bestrahlung ist daher zu vermeiden [1435].

10.4 Strahlentherapeutische Intervention

10.4.1 Indikation zur Strahlentherapie ossärer Manifestationen

10.21	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Indikationen zur lokalen perkutanen Strahlentherapie bei Knochenmetastasen können sein: • lokale Schmerzsymptomatik, • Bewegungseinschränkung, • Stabilitätsminderung (Frakturgefahr), • Zustand nach operativer Stabilisierung, • drohende oder bestehende neurologische Symptomatik (z. B. Rückenmarkskompression).	
	Starker Konsens	

10.22	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Die Indikationsstellung soll interdisziplinär, insbesondere zur Abklärung einer möglichen chirurgischen Intervention, erfolgen.	
	Starker Konsens	

Effektivität der Strahlentherapie von Skelettmetastasen: Die Wirksamkeit der palliativen Strahlentherapie von Skelettmetastasen wurde mehrfach in Metaanalysen randomisierter Studien mit Vergleich unterschiedlicher Bestrahlungsprotokolle betrachtet, so von Chow et al. unter Erfassung von 25 randomisierten Studien mit insgesamt 5.617 Patient*innen [1436]. Eingeschlossen wurden Studien zur Strahlentherapie sog. unkomplizierter Skelettmetastasen (Ausschluss von bereits vorliegender pathologischer Fraktur oder Rückenmarkskompression). Dabei wurden folgende Endpunkte betrachtet: Gesamtschmerzansprechen, komplettes Schmerzansprechen, Re-Bestrahlungsrate, Rückenmarkskompression im Verlauf, Rate pathologischer Frakturen und Akutnebenwirkungen. Das Schmerzansprechen war in den einzelnen randomisierten Studien unterschiedlich definiert, für die Metaanalyse wurde die jeweilige Definition übernommen. Die üblichste Definition gemäß eines internationalen Konsens zu Endpunkten in der palliativen Strahlentherapie von Skelettmetastasen aus 2002 [1437] lautet: komplettes Schmerzansprechen: Schmerz-Score von 0 an bestrahlter Stelle auf visueller Analogskala von 0 bis 10 ohne gleichzeitige Steigerung der vorbestehenden Schmerzmedikation; partielles Schmerzansprechen: Reduktion des Schmerz-Scores an bestrahlter Stelle um mindestens 2 (Skala 0 bis 10) ohne Steigerung der Schmerzmedikation oder Reduktion der Schmerzmedikation um mindestens 25 % bei konstanter Schmerzsymptomatik an bestrahlter Stelle.

Das Gesamtschmerzansprechen umfasst somit das komplette sowie das partielle Schmerzansprechen und wurde durch die Bestrahlung der Skelettmetastasen in 60 % der untersuchten Patient*innen erreicht (Einzeitbestrahlung 1.696 von 2.818, 60 %, fraktionierter Bestrahlung bei 1.711 von 2.799, 61 %). Zehn Studien berichteten die Rate pathologischer Frakturen, die 3,3 % (71 von 2.120 mit Einzeitbestrahlung) bzw. 3,0 % (65 von 2.159 mit fraktionierter Bestrahlung) betrug. Auch die geringe Anzahl von Rückenmarkskompressionen nach abgeschlossener Bestrahlung, 41 von 1.443 (2,8 % bei Einzeitbestrahlung) bzw. 28 von 1.443 (1,9 % bei fraktionierter Bestrahlung), berichtet in sechs Studien, zeigt die Wirksamkeit von Strahlentherapie in diesem Setting.

Die aktualisierte systematische Übersichtsarbeit zu dieser Fragestellung von Rich et al. (2018) [\[1438\]](#) bestätigt diese Ergebnisse: Schmerzreduktion durch Bestrahlung der Skelettmetastasen 61 % (1867/3059) bei den Patient*innen in der Einzeitbestrahlung und 62 % (1890/3040) für die Patient*innen mit fraktionierter Bestrahlung.

In Einzelfällen kann eine intensivierte Strahlentherapie einer oder weniger ossärer Metastasen in Kombination mit einer Systemtherapie zum Langzeitüberleben beitragen (solitäre Skelettmetastase, Oligometastasierung). Die Indikation hierzu ist u. a. abhängig von der Tumorentität und nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

10.4.2 Rückenmarkschädigung, Kombination chirurgische und strahlentherapeutische Interaktion

10.23	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Patient*innen mit einer akut aufgetretenen, funktionell relevanten kompressionsbedingten Rückenmarkschädigung bei gutem Allgemeinzustand und ausreichender Überlebensprognose soll zum frühestmöglichen Zeitpunkt innerhalb von 24 Stunden eine notfallmäßige Dekompression erfolgen, um bleibende neurologische Defizite zu minimieren.	
	Starker Konsens	

10.24	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Bei der kombinierten Therapie (Chirurgie + Radiotherapie) soll zunächst der chirurgische Eingriff durchgeführt werden, gefolgt von der Radiotherapie.	
Level of Evidence 1	[1430]	

Hintergrund, siehe [Kapitel 10.3.3](#)

10.4.3 Bestrahlungsschemata (Einzeit , fraktionierte Bestrahlung)

10.25	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 1	Zur Schmerztherapie bei unkomplizierten Knochenmetastasen (ohne bereits eingetretene Rückenmarkskompression oder Fraktur) erreicht eine Einzeitbestrahlung mit 1 x 8 Gy eine gleich gute Reduktion wie fraktionierte Bestrahlungsserien (5 x 4 Gy oder 10 x 3 Gy).	
	[1436] , [1438]	
	Starker Konsens	

10.26	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Fraktionierte Bestrahlungskonzepte sollten bei Patient*innen mit günstiger Prognose bevorzugt werden.	
Level of Evidence 1	[1436] , [1439] , [1438]	
	Starker Konsens	

In der Metaanalyse von Chow et al. wurden 2.818 Patient*innen aus Therapiearmen mit Einzeitbestrahlung (ganz überwiegend 1 x 8 Gy, vereinzelt höhere Dosen) mit 2.799 Patient*innen aus Armen mit fraktionierter Bestrahlung (am häufigsten 10 x 3 Gy, 6 x 4 Gy und 5 x 4 Gy, in nur einer Studie 20 x 2 Gy) verglichen. Der Zeitpunkt der Auswertung des Schmerzansprechens lag in den meisten Studien zwischen vier Wochen und drei Monaten nach Ende der Radiotherapie. Ein Gesamtschmerzansprechen wurde nach Einzeitbestrahlung in 60 % der Fälle und nach fraktionierter Bestrahlung in 61 % der Fälle erreicht (gepoolte OR 0,98; 95 % KI: 0,95 - 1,02). Ein komplettes Schmerzansprechen wurde nach Einzeitbestrahlung in 23 % der Fälle und nach fraktionierter Bestrahlung in 24 % erreicht (OR 0,97; 95 % KI: 0,89 - 1,06). Nach erfolgter Einzeitbestrahlung wurde häufiger eine Re-Bestrahlung durchgeführt als nach fraktionierter Bestrahlung und zwar in 20 % vs. 8 % ($p < 0,00001$; OR 2,6; 95 % KI: 1,92 - 3,47). Die berichteten Raten im Verlauf aufgetretener pathologischer Frakturen waren mit beiden Strategien gleich (3,3 % nach Einzeit- und 3,0 % nach fraktionierter Bestrahlung, OR 1,10; 95 % KI: 0,65 - 1,86). Eine sekundäre Rückenmarkskompression wurde in 2,8 % nach Einzeitbestrahlung und 1,9 % nach fraktionierter Bestrahlung beobachtet ($p = 0,13$; OR 1,44; 95 % KI: 0,90 - 2,30). Bei Betrachtung nur von Patient*innen mit bestehender Wirbelkörpermetastasierung betrug das Risiko der Rückenmarkskompression 5,7 % (Einzeitbestrahlung) vs. 4,1 % (fraktioniert) (OR 1,40; 95 % KI: 0,73 - 2,67). Die Toxizitäten wurden nicht metaanalysiert, von den Autor*innen aber in Tabellenform dargestellt und als generell gleich zwischen beiden Strategien eingeschätzt [\[1436\]](#).

Auch hier werden die beschriebenen Daten im Update bestätigt: Rich et al. (2018) [1438] beschreiben keinen Unterschied im Ansprechen, es wurde kein signifikanter Unterschied im Risiko einer pathologischen Fraktur, in der Häufigkeit einer Rückenmarkskompression an der Indexstelle oder in akuten Toxizitäten festgestellt. Lediglich die Rate der Re-Bestrahlung war in der Gruppe mit nur einer Fraktion signifikant häufiger. 20 % erhielten eine zusätzliche Re-Bestrahlung nach Einzeiltradio, gegenüber 8 % in der Gruppe mit mehreren Fraktionen ($p < 0,01$).

Zusammenfassend ist im Vergleich der Einzeitbestrahlung mit der fraktionierten Bestrahlung von Skelettmetastasen davon auszugehen, dass beide Ansätze äquivalent gute analgetische Effekte erzielen. Nach Einzeitbestrahlung tritt signifikant häufiger die Notwendigkeit einer Re-Bestrahlung auf, was - zusammen mit dem leicht aber nicht signifikant erhöhten Risiko einer sekundären Rückenmarkskompression - auf eine schlechtere lokale Tumorkontrolle im palliativ bestrahlten Skelettabschnitt hinweist.

Die Rekalzifizierung und konsekutive Stabilisierung nach palliativer Strahlentherapie von Skelettmetastasen wurden in der Metaanalyse von Chow et al. nicht betrachtet. Einzelne randomisierte Studien zum Vergleich Einzeitbestrahlung vs. fraktionierte Bestrahlung betrachten aber diesen Endpunkt. So zeigte sich in einer deutschen randomisierten Studie nach Bestrahlung mit 10×3 Gy im Vergleich zur Einzeitbestrahlung mit 8 Gy in der CT-basierten Nachuntersuchung eine signifikant verbesserte Rekalzifizierung [1439]. Aus systematischen radiologischen Verlaufsbeobachtungen instabiler osteolytischer Metastasen ist bekannt, dass eine Stabilisierung erst in den ersten drei bis sechs Monaten nach Ende der Strahlentherapie zu erwarten ist

Somit stellt die Einzeitbestrahlung bei Patient*innen mit sehr kurzer Überlebensprognose und dem primären Ziel der Schmerzkontrolle eine sinnvolle Option dar. Ein systematischer Review der Einzeitbestrahlungsarme randomisierter Studien kam zu dem Schluss, dass 8 Gy die optimale Dosis der Einzeitbestrahlung darstellt [1440]. Diese Daten wurden mittlerweile in weiteren Studien bestätigt, so im SCORAD Trial [1441]: Verglichen wurde randomisiert eine einmalige Strahlentherapie mit 8 Gy ($n = 345$) mit einer fraktionierten Strahlentherapie 5×4 Gy ($n = 341$) bei Patient*innen mit ossären Metastasen mit Kompression des Spinalkanals oder Cauda-equina-Syndrom und kurzer Überlebensprognose. Die Einzeitbestrahlung zeigte keinen Unterschied in Bezug auf den primären Endpunkt, den ambulanten Status in Woche 8 oder das Overall Survival.

In einer prospektiven, nicht randomisierten Studie an 265 Patient*innen zum Einsatz verschiedener Dosierungs- und Fraktionierungsschemata bei metastatischer Rückenmarkskompression ohne Operation zeigte sich, dass längere und höher dosierte Bestrahlungsschemata (10×3 Gy bis 20×2 Gy) im Vergleich zu kurzen Schemata (1×8 Gy oder 5×4 Gy) höhere Raten der langfristigen Lokalkontrolle erreichten (nach einem Jahr 81 % vs. 61 %, $p = 0,005$) erreichten, bei vergleichbarer Effektivität bezüglich der Verbesserung der motorischen Funktion (29 % vs. 28 %, $p = 0,95$) [1442].

Bei Patient*innen mit etwas besserer Prognose treten die mittelfristigen Ziele der Stabilisierung bzw. des Stabilitätsverlusts und die Vermeidung von Komplikationen (Rückenmarkskompression, Fraktur) sowie Vermeidung einer nochmaligen Bestrahlung in den Vordergrund. Hier ist die fraktionierte Strahlentherapie (Standardschemata 10×3 Gy und 5×4 Gy) besser als die Einzeitbestrahlung.

10.4.4 Re-Bestrahlung von Knochenmetastasen nach Vorbestrahlung

10.27	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 1	Mit hochkonformalen Bestrahlungstechniken ist eine erneute palliative Bestrahlung von Skelettmetastasen nach Vorbestrahlung möglich.	
	[1443]	
	Starker Konsens	

Eine Re-Bestrahlung von Skelettmetastasen nach Vorbestrahlung bei rezidivierender Schmerzsymptomatik ist möglich. Hierzu wurde 2014 eine randomisierte Studie publiziert [\[1443\]](#). Dabei wurden 850 Patient*innen (jeweils ca. 25 % Prostata-, Lungen- und Mammakarzinom) mit weiterhin unkomplizierter Skelettmetastase (keine Fraktur, keine Rückenmarkskompression) eingeschlossen. Das Zeitintervall ab Erstbestrahlung musste mindestens vier Wochen betragen, Patient*innen durften an Rippen, Extremitäten oder dem Hüftgelenk mit typischen Dosiskonzepten von 1 x 8 Gy bis 10 x 3 Gy vorbehandelt sein, im Becken oder an der Wirbelsäule jedoch nur mit 1 x 8 Gy oder 5 x 4 Gy (nicht mit 10 x 3 Gy, im Hinblick auf potenzielle Darm- oder Rückenmarktoxizität). Patient*innen wurden auf zwei verschiedene Konzepte der Re-Bestrahlung randomisiert: Einzeitbestrahlung mit 8 Gy oder fraktionierte Bestrahlung mit Gesamtdosis 20 Gy (Standard 5 x 4 Gy, bei Vorbestrahlung an Wirbelsäule oder Becken jedoch 8 x 2,5 Gy). Primärer Endpunkt war das Schmerzensprechen nach zwei Monaten, zu diesem Zeitpunkt waren nur noch 61 % der Patient*innen auswertbar (Per-Protokoll-Analyse). Von den auswertbaren Patient*innen hatten 45 % (Arm 1 x 8 Gy) bzw. 51 % (Arm 20 Gy fraktioniert) ein Schmerzensprechen nach zwei Monaten ($p = 0,17$). Die Akuttoxizität nach 14 Tagen, insbesondere Appetitverlust, war höher im fraktionierten Arm ($p = 0,011$). Spätschäden am Rückenmark (Myelopathien) wurden in keinem Fall beobachtet. Frakturen traten in 7 % vs. 5 % auf (OR 1,54; $p = 0,15$), Rückenmarkskompression in 2 % vs. < 1 % (OR 3,54 vs. 0,094). Das Gesamtüberleben war in beiden Armen gleich, mit 9,3 vs. 9,7 Monaten im Median. Formal wurde in der Studie keine Nicht-Unterlegenheit der Einzeitbestrahlung bezüglich der Schmerzkontrolle nachgewiesen, sodass die fraktionierte Re-Bestrahlung mit 20 Gy als leicht überlegen angesehen werden muss.

Bei Vorbestrahlung von Skelettmetastasen, deren Gesamtdosis oberhalb der in der randomisierten Studie betrachteten lag, ist bei einer Re-Bestrahlung der Einsatz hochkonformaler Bestrahlungstechniken mit selektiver Schonung von Risikoorganen zu prüfen (z. B. intensitätsmodulierte Radiotherapie, IMRT, oder stereotaktische Techniken, jeweils mit Rückenmarksentlastung).

10.4.5 Kombination Strahlentherapie und osteoprotektive Therapie

10.28	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 2	Eine Strahlentherapie von ossären Metastasen ist parallel zu einer Therapie mit antiresorptiven Substanzen (Bisphosphonate, RANK-Ligand-Antikörper) möglich.	
	[1444] , [1445]	
	Starker Konsens	

Sowohl die lokale Strahlentherapie schmerzhafter ossärer Metastasen als auch die systemische Therapie mit osteoprotektiven Substanzen, z. B. Bisphosphonaten oder RANK-Ligand-Inhibitoren Antikörper, können ein Schmerzansprechen erreichen. Die Effektivität der beiden einzelnen Modalitäten scheint dabei vergleichbar zu sein, bei leichten Vorteilen für die Radiotherapie: In einer randomisierten Studie an 470 Patient*innen mit schmerzhaften Skelettmetastasen wurden im Arm mit Einzeitbestrahlung mit 8 Gy bzw. im Arm mit Infusion von Ibandronat 6 mg Schmerzansprechraten nach vier Wochen von 53,1 % vs. 49,5 % (WHO-Score; $p = 0,49$) bzw. 60,2 % vs. 52,7 % (Effective Analgesic Score; $p = 0,14$) beobachtet [\[1444\]](#). Inwiefern bei Kombination von Strahlentherapie und osteoprotektiven Substanzen beide Modalitäten synergistisch wirken, ist aus der derzeitigen Studienlage nicht ableitbar. Retrospektive Studien beschreiben eine hohe Effektivität der Kombination aus Strahlentherapie und Bisphosphonaten (Schmerzkontrolle 90 - 100 %) [\[1445\]](#), die oberhalb der Effektivität der Einzelmodalitäten [\[1444\]](#) zu liegen scheint. Somit kann ein Verzicht auf eine indizierte Radiotherapie bei gleichzeitigem Einsatz osteoprotektiver Substanzen derzeit nicht empfohlen werden (siehe auch [Kapitel 10.2.1](#)).

10.5 Radionuklidtherapie

Die Radionuklidtherapie mit Beta- oder Alpha-Strahlern kommt bei Patient*innen mit multifokaler, schmerzhafter Knochenmetastasierung zum Einsatz. Durch diese Therapieform ist eine effektive Reduktion der Schmerzsymptomatik und teilweise auch des Schmerzmittelverbrauchs möglich. Weitere detaillierte Ausführungen zur Therapie finden sich in den entsprechenden Organleitlinien.

10.29	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei Schmerzsymptomatik mit Refraktärität gegenüber konventionellen tumorgerichteten Therapiemaßnahmen kann bei definierten Tumorentitäten eine Radionuklidtherapie erfolgen, siehe Organleitlinien.	
Level of Evidence 1 5	[1446] , [1447] , [1448] , [1449] 1: Für Prostata-, Mamma- und Lungenkarzinom 5: Für andere solide Tumoren	

10.29	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
	Starker Konsens	

Bei Berücksichtigung der Kontraindikationen ist das Nebenwirkungsprofil der Radionuklidtherapie günstig und die Behandlung für die Patient*innen wenig belastend [1450], [1451]. Beim Einsatz der Beta-Strahler stehen die hämatologischen Nebenwirkungen mit moderatem Abfall der Thrombozyten- und Leukozytenzahlen im Vordergrund. Beim Einsatz von Alpha-Strahlern sind die hämatologischen Auswirkungen geringer ausgeprägt, teilweise können Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe in geringer Ausprägung auftreten. Die genannten Blutbildveränderungen sind reversibel. Bei Patient*innen mit sehr ausgedehnter disseminierter Knochenmetastasierung sollte ggf. eine Reduktion der Aktivitätsdosis erfolgen.

Folgend sind beispielhaft Einzelstudien unterschiedlicher Entität aufgeführt. Zu entitätsspezifischen Informationen sei auf die entsprechenden Organleitlinien verwiesen.

Es wurde eine Metaanalyse sowie eine randomisierte Studie zur Radionuklidtherapie und Knochenschmerzen gefunden. Dabei ist zu beachten, dass ein Großteil der untersuchten Patient*innen die Diagnose eines Prostatakarzinoms hatte. In der Arbeit von Agarwal et al. (2015) wurden darüber hinaus Brustkrebspatientinnen eingeschlossen [1446]. Die 44 Patient*innen umfassende Studie vergleicht den Effekt von ^{177}Lu -EDTMP in unterschiedlichen Dosen (1,295MBq vs. 2,590MBq) - bei geringer Fallzahl allerdings mit verringerter Aussagekraft. Die Metaanalyse von Roqué i Figuls et al. (2011) schließt 15 randomisierte Studien ($n = 1.146$) mit unterschiedlichem Primärtumor, hauptsächlich Prostata- und Mammakarzinom, ein [1448]. Die Interventionsgruppen wurden mit unterschiedlichen Radioisotopen behandelt (^{89}Sr , ^{153}Sm , ^{186}Re , ^{188}Re und ^{32}P). Die Kontrollgruppe erhielt je nach Vergleich ein Placebo, ein anderes Radioisotop oder das gleiche Radioisotop in veränderter Dosis. Außerdem testeten drei Studien den Effekt von zusätzlicher Bestrahlung. Als primärer Endpunkt wurde der Rückgang des Schmerzes erfasst. In der Metaanalyse von Roqué i Figuls et al. ist bezüglich des kompletten und partiellen Ansprechens des Schmerzes ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der Radionuklidgruppe, im Vergleich zur Placebogruppe, festzustellen. In der Metaanalyse nicht erfassten Arbeit von Agarwal et al. wurde darüber hinaus festgestellt, dass es sowohl bei geringer als auch bei höherer Dosis des Isotopes zu einem signifikanten Rückgang des Schmerzes kommt, aber der Unterschied zwischen den Gruppen nicht relevant ist [1446].

Die multizentrische, randomisierte und placebokontrollierte Doppelblindstudie von Sartor und Parker et al. untersucht den Effekt von Radium-223 bei 921 Prostatakarzinompatienten [1447], [1449]. Diese hatten zwei oder mehr szintigraphisch gesicherte Knochenmetastasen und eine Kastrationsresistenz. Die Interventionsgruppe erhielt alle vier Wochen eine von insgesamt sechs intravenösen Injektionen Radium-223 (50 kBq/kg KG). In gleicher Periodik wurde den Patienten der Kontrollgruppe ein Placebo verabreicht. Als relevanter Studienendpunkt wurden symptomatische SREs betrachtet. Darunter fällt auch die Notwendigkeit einer Bestrahlung aufgrund von Knochenschmerzen. Unter der Therapie mit Radium-223 tritt dies seltener auf als in der Kontrollgruppe (186/614 [30 %] vs. 105/307 [34 %];

OR 0,84; 95 % KI: 0,62 - 1,12). Der Unterschied ist jedoch nicht ausreichend, um signifikant zu sein.

10.6 Therapie-assoziierte Osteoporose

Das Risiko, eine Osteoporose zu erleiden, ist bei Patient*innen mit Tumorerkrankung erhöht. Dabei gilt, dass das Risiko für das Ereignis osteoporotische Fraktur umso höher ist, je höher das prävalente Risikoprofil für eine primäre Osteoporose bereits zum Zeitpunkt der Tumordiagnose ist. Hier reiht sich das Risiko für eine Tumorthherapie-assoziierte Osteoporose in die anderen vorhandenen Risiken für eine Osteoporose ein und trägt einen Teil zum Gesamtrisiko bei.

Das Kapitel Therapie-assoziierte Osteoporose baut damit, aus dem Blickwinkel der Tumorpatientin/ des Tumorpatienten und seinem speziellen Risikoprofil heraus, auf den Empfehlungen des Dachverbandes Osteologie (DVO) auf, so orientiert sich die Zusammensetzung der Basisdiagnostik, allgemeine Risikofaktoren und Indikationen für eine spezifische medikamentöse Osteoporosetherapie an Empfehlungen der DVO [\[1387\]](#).

10.6.1 Inzidenz der Therapie-assoziierten Osteoporose

Die Inzidenz der Therapie-assoziierten Osteoporose lässt sich indirekt ableiten aus der erhöhten Inzidenz der Manifestation von Folgeerkrankungen bei Patient*innen, die eine Tumorerkrankung überlebt haben. Die Inzidenz der Osteoporose, ausgedrückt als Hazard Ratio bei 26.213 Menschen, die eine Krebserkrankung fünf Jahre und mehr überlebten, wurde mit 1,26 für Patientinnen mit Brustkrebs, 1,41 für Patient*innen mit kolorektalen Karzinomen und 2,49 für Patienten mit Prostatakarzinomen angegeben [\[1452\]](#).

Die Prävalenz von Knochenverlust und Frakturen bei Aromatasehemmer-Therapie wurde aus einer Kohorte von 12.368 Brustkrebspatientinnen untersucht. Hier identifizierte man 1.354 Patientinnen ohne prävalente Osteoporose und ohne Knochenmetastasen, deren relatives Risiko für Knochenverlust verglichen mit einer Kontrollgruppe 1,3 betrug, das Risiko für Frakturen war um 1,4 erhöht [\[1453\]](#). Goldvaser et al. (2018) konnten in einer Metaanalyse eine ähnliche Risikosteigerung für Frakturen unter Aromatase-Inhibitoren von 1,34 (95 % KI: 1,16 - 1,55) zeigen [\[1454\]](#). Eine Verlängerung der Therapie erhöht das Risiko für Frakturen (Relatives Risiko: 1,59) [\[1455\]](#).

Von 50.613 Männern mit Prostatakarzinom, die fünf Jahre und länger überlebten, hatten 19,4 % derjenigen mit Androgendeprivationstherapie (ADT) Frakturen erlitten, hingegen nur 12,6 % derjenigen ohne ADT. Das Risiko stieg mit der Dauer und Dosis der ADT und war am höchsten bei Orchiektomie mit einer OR von 1,54, bei Langzeittherapie mit GnRH-Agonisten 1,45 [\[1456\]](#), [\[1457\]](#), [\[1458\]](#). In einer Langzeitstudie wurde beobachtet, dass die Diagnose Osteoporose – hier ausschließlich gestellt durch eine Knochendichte (bone marrow density = BMD) < -2,5 – im Laufe der Therapie drastisch anstieg. Die Inzidenz betrug 35,4 % in hormonnaiven Patienten, 42,9 % nach zwei Jahren ADT, 49,2 % nach vier Jahren ADT, 59,5 % nach sechs Jahren ADT, 65,7 % nach acht Jahren und 80,6 % nach zehn oder mehr Jahren ADT [\[1459\]](#). Der Knochenverlust unter ADT tritt schnell ein und beträgt bereits bis zu 4,6 % innerhalb des ersten Jahres. Insgesamt wird konstatiert, dass Männer unter ADT ein 2- bis 5-fach erhöhtes Frakturrisiko haben und einer entsprechenden Diagnostik, Prävention und Therapie zugeführt werden sollten

[1460], [1461], [1457], [1458], [1462], [1463]. Auch hier gilt, dass ein prävalentes Risiko für die Osteoporose das Risiko einer Therapie-assoziierten Osteoporose weiter erhöht [1464].

In der besonderen Situation einer externen Bestrahlungstherapie (allerdings mit älteren Bestrahlungstechniken retrospektiv erhoben) der Region erhöht sich das Risiko für eine hüftnahe Fraktur um 76 %, in Kombination aus Radiatio und ADT um 145 %. Neuere Bestrahlungstechniken haben das Risiko substantiell verringert, es bleibt aber noch immer relevant [1465], [1457], [1458]. Auch bei Patient*innen mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom und TSH-Suppression ist, insbesondere bei Frauen in der Menopause, das erhöhte Risiko für eine Therapie-assoziierten Osteoporose belegt [1431], [1466], [1444].

10.6.2 Risikofaktoren einer Tumorthherapie-assoziierten Osteoporose

10.30	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Das Risiko einer Tumorthherapie-assoziierten Osteoporose wird durch folgende Faktoren erhöht: • tumorspezifische Therapie: • frühe Therapie-induzierte Menopause • Androgen-supprimierende Therapie beim Prostatakarzinom • Östrogen-supprimierende Therapie beim Mammakarzinom • längerfristige Glukokortikoid-Therapie (Frakturrisiko steigt mit Dosis und Dauer) • Tumor-assoziierte Kachexie mit Muskelsubstanzverlust Diese Risikofaktoren werden wirksam vor dem Hintergrund des prävalenten Risikoprofils der primären Osteoporose, das u.a. folgende Risikofaktoren beinhaltet (Siehe auch Tabelle 78) • niedriger „bone marrow density“ BMD T-score • höheres Lebensalter • Rauchen • längerfristige Immobilität • Malnutrition • Malabsorption • positive Familienanamnese für Osteoporose • prävalente Fragilitätsfrakturen	
	Starker Konsens	

Das Risiko des Auftretens einer Tumorthherapie-assoziierten Osteoporose ist eine Kombination aus der Risikosteigerung, die einer tumorspezifischen Therapie zugrunde liegt, wie zum Beispiel einer antihormonellen Maßnahme oder einer chronisch intermittierenden Glukokortikoid-Therapie, mit dem genuin vorhandenen persönlichen Risikoprofil, das die bzw. der Betroffene zum Zeitpunkt der Diagnose eines Tumors bereits mitbringt [1467].

Allgemeine Risikofaktoren

Die allgemeinen Risikofaktoren, wie sie in der DVO-Leitlinie für die Altersgruppe > 50 dargestellt sind, sind in der unten stehenden Tabelle aufgeführt [\[1387\]](#).

Eine spezifische Frakturrisikoschwelle zur Basisdiagnostik wird in der aktualisierten Fassung nicht festgelegt, eine Zusammenschau der Risikofaktoren unter Einbezug des Alters und der klinischen Gesamtsituation gibt den Ausschlag zur Initiierung einer Osteoporose Diagnostik.

Tabelle 78: Allgemeine Risikofaktoren für das Entstehen einer Osteoporose, Übersicht nach DVO-Leitlinie 2023

Risikofaktor	Alter 70	Faktor Alter 50 - 90
pro Gruppe nur den stärksten Risikofaktor einsetzen, 2. Risikofaktor muss aus anderer Gruppe kommen		
Wirbelfraktur(en)		
Wirbelfraktur(en) im letzten Jahr	2,9	3,0 --> 2,5
Wirbelfraktur(en) > 12 Monate Zeitabstand		
1 osteoporotischer Wirbelbruch	2,0	2,0
2 osteoporotische Wirbelbrüche	2,9	3,0 --> 2,5
3 oder mehr osteoporotische Wirbelbrüche	5,0	5,4 --> 3,8
Wirbelbruch Schweregrad max. Grad 1 Genant	2,0	2,0
Wirbelbruch Schweregrad max. Grad 2 Genant	2,9	3,0 --> 2,5
Wirbelbruch Schweregrad max. Grad 3 Genant	5,0	5,3 --> 4,1
Hüftfraktur und andere Frakturen		
Hüftfraktur im letzten Jahr (1-Jahres RR)	4,1	3,8 --> 5,1
Hüftfraktur > 12 Monate Zeitabstand	2,5	2,4 --> 2,8
Humerusfraktur	1,7	1,7
Handgelenksfraktur	1,6	1,5 --> 1,7
Beckenfraktur	1,7	1,5 --> 2,2

Risikofaktor	Alter 70	Faktor Alter 50 - 90
allgemeine Risikofaktoren		
Mutter oder Vater mit Hüftfraktur (für Betroffene bis zum Alter von 75 Jahren berücksichtigen)	1,3	1,2 --> 1,5
erheblicher Alkoholkonsum (ab 50 g/d)	1,9	1,9 --> 1,8
Rauchen (aktuell > 10 Zigaretten/d) oder	1,5	1,5
chronische obstruktive Lungenerkrankung	1,3	1,3
Body-Mass-Index (BMI)		
< 15 kg/m ²	2,2	2,0 --> 2,9
15 - 18,5 kg/m ²	1,7	1,6 --> 2,0
18,5 - <20 kg/m ²	1,3	1,3 --> 1,4
Rheumatologie und Glukokortikoide		
axiale Spondyloarthritis	1,6	1,7 --> 1,3
rheumatoide Arthritis	2,7	2,7 --> 2,5
Prednisolonäquivalent bis 2,5 mg/d > 3 Monate	1,4	1,4 --> 1,2
Prednisolonäquivalent 2,5 - 7,5 mg/d > 3 Monate	2,3	2,3 --> 2,0
Prednisolonäquivalent > 7,5 mg/d > 3 Monate	4,0	4,3 --> 3,0
Prednisolonäquivalent ab 7,5 mg/d, neu im letzten Jahr (1-Jahres RR)	4,9	5,4 --> 3,4
Sturzrisiko assoziierte		
> 1 Sturz im letzten Jahr (1-Jahres RR)	2,0	1,9 --> 2,1
1 Sturz im letzten Jahr	1,6	1,6
chronische Hyponatriämie	1,4	1,3 --> 1,7

Risikofaktor	Alter 70	Faktor Alter 50 - 90
Depression / Antidepressiva	1,3	1,3
Epilepsie	1,2	1,2 --> 1,4
Immobilität (angewiesen sein auf eine Gehhilfe)	1,7	1,7 --> 1,8
Morbus Alzheimer / Demenz	1,6	1,5 --> 2,1
Morbus Parkinson	1,7	1,5 --> 2,2
Multiple Sklerose	2,1	2,0 --> 2,7
Opioide	1,4	1,3 --> 1,7
Schlaganfall	1,6	1,4 --> 2,0
Timed up and Go Test > 12 sek.	1,8	1,6 --> 2,4
Endokrinologie		
Diabetes mellitus Typ I	2,5	2,2 --> 3,3
Diabetes mellitus Typ II, seit 5 - 10 Jahren	1,1	1,1 --> 1,3
Diabetes mellitus Typ II, > 10 Jahren	1,6	1,4 --> 2,0
primärer Hyperparathyreoidismus	2,2	2,4 --> 1,5
TSH 0,1 - 0,45 mU/l	1,2	1,2 --> 1,3
TSH < 0,1 mU/l	1,2	1,2 --> 1,4
weitere Erkrankungen/ Medikationen		
chronische Herzinsuffizienz	1,5	1,5
MGUS (monoklonale Gammopathie unkl. Signifikanz)	2,0	2,1 --> 1,7
Niereninsuffizienz CKD 3a, 3b, 4	1,6	1,5 --> 1,8
Protonenpumpenhemmer > 3 Monate	1,4	1,4

Risikofaktor	Alter 70	Faktor Alter 50 - 90
TBS (Trabecular Bone Score)		
TBS Z-Score: -1,0 SD	1,3	1,3
TBS Z-Score: -1,5 SD	1,4	1,4
TBS Z-Score: -2,0 SD	1,6	1,6
TBS Z-Score: -2,5 SD	1,8	1,8

Tumorthherapie-spezifische Risikofaktoren, Risikoindikatoren

Eine Therapie mit Aromatasehemmern erhöht das Risiko einer Osteoporose [1387]. Neuere Untersuchungen ergeben, dass das Risiko eine Fraktur zu erleiden, nach Diagnose und Therapiebeginn sehr schnell einsetzt. Die Frakturen ereignen sich bereits bei noch relativ hoher Knochendichte, eine positive Familienanamnese und prävalente Frakturen erhöhen das Risiko deutlich [1454], [1455].

Tumorthherapie-spezifische Risikofaktoren, die darüber hinaus zum Tragen kommen können, sind das frühe Eintreten der Menopause durch Chemotherapie oder antihormonelle Maßnahmen im Konzept der Tumorbehandlung, die in der Hauptsache bei Frauen mit Brustkrebs und bei Männern mit Prostatakrebs zum Einsatz kommen, Reduktion der körperlichen Aktivität bis hin zur relativen Immobilisierung und in Einzelfällen eine Tumor-assoziierte Kachexie mit Sarkopenie.

Sofern die tumorspezifischen Therapieregimes den Einsatz von Glukokortikoiden beinhalten, ist auch das als Risiko zu interpretieren.

Zu weiteren Risikofaktoren kann im Rahmen eines Tumorleidens die Tumor-assoziierte Kachexie mit Muskelsubstanzverlust gezählt werden. Eine solche Kachexie in Zusammenwirken mit einem niedrigen Karnofsky-Index führt in der Regel zu einer relativen Immobilisation, die ein begünstigender Faktor für die Ausprägung einer Osteoporose ist [1468]. Ein BMI unter 20, der häufig daraus resultiert, ist im Sinne des Untergewichts ein weiterer Risikofaktor für die Osteoporose.

Männlicher Hypogonadismus durch hormonablativ Therapie und Aromatasehemmer mit Beginn der Therapie werden in der aktuellen DVO-Leitlinie als Risikoindikatoren gewertet, damit besteht, auch ohne weitere Risikofaktoren, die Indikation zur Durchführung der Basisdiagnostik [1387]. Weitere Indikatoren sind z.B. BII Magenresektion, Gastrektomie oder bariatrische Operation, männlicher Hypogonadismus anderer Ursache, Cushing-Syndrom und subklinischer Hyperkortisolismus, Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz, Zöliakie, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, systemischer Lupus erythematodes oder HIV.

Risikofaktoren für Frakturen

Risikofaktoren für Frakturen sind zum Beispiel prävalente frühere Frakturen, niedrige Knochendichte, das Alter, erniedrigter Body-Mass-Index, eine positive Familiengeschichte, häufige Stürze, Rauchen und bestimmte Medikamente. Die Reduktion endogener Östrogene im Gefolge einer intensiven Chemotherapie (frühe Menopause), GnRH-Analoga und Aromatasehemmer erhöht das Frakturrisiko vor diesem Hintergrund zusätzlich [\[1469\]](#). Der Knochenverlust durch Aromatase-Inhibitoren ist beispielsweise mit einem zwei- bis dreifach erhöhten Risiko verbunden im Vergleich mit gleichaltrigen postmenopausalen Frauen.

10.6.3 Diagnostik

10.6.3.1 Indikation einer Basisdiagnostik

10.31	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Eine Basisdiagnostik zur Osteoporose bei Patient*innen mit Krebserkrankung unter Tumorthherapie soll erfolgen bei: • Einleitung einer antihormonellen Maßnahme • Therapie-induzierter früher Menopause • längerfristiger Glukokortikoidtherapie Weitere Indikationen ergeben sich aus einem prävalenten Risikoprofil (siehe Tabelle 78).	
	Starker Konsens	

Bei Einleitung einer antihormonellen Maßnahme gilt grundsätzlich die Indikation zur Durchführung einer Basisdiagnostik. Auch das Risiko einer Osteoporose bei reduzierter/ verkürzter Östrogenexposition bei prämenopausalen Frauen ist als solches definiert [\[1470\]](#), [\[1471\]](#).

Die klinische Situation einer Tumordiagnose, Chemotherapie mit Verlust der Ovarfunktion bei prämenopausalen Frauen und antihormonelle Maßnahmen bei Frauen und bei Männern jeder Lebenssituation beinhaltet somit ein Risiko für die Osteoporose-Entstehung, das ein entsprechendes diagnostisches Programm (Basisdiagnostik) rechtfertigt.

Unabhängig von den einzelnen Risikofaktoren empfiehlt der Dachverband eine Basisdiagnostik bei allen Frauen ab dem 70. Lebensjahr und bei Männern ab dem 80. Lebensjahr sofern sich aus einer Evaluation auch Konsequenzen im Sinne von Prävention und Therapie ergeben.

10.6.3.2 Bestandteile der Basisdiagnostik

10.32	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Die empfohlene Basisdiagnostik bei bestehendem Risikoprofil besteht aus: • Anamnese und klinischer Untersuchung • DXA-Knochendichtemessung • Basislabor (Serum Calcium, Serum Phosphat, Serum Natrium, alkalische Phosphatase, Gamma-GT; Kreatinin Clearance, CRP; Blutbild, Serum-Eiweißelektrophorese, TSH, fakultativ Vitamin D3) • ggf. einer bildgebenden Diagnostik bei klinischen Hinweisen auf osteoporotische Wirbelkörperfrakturen • fakultativ Sturz-Assessment, immer bei Patient*innen ab einem Alter > 70 Jahre	
	Starker Konsens	

Standard zur Knochendichtemessung ist die Osteodensitometrie mittels der „Dual-X-Ray-Absorptiometrie“ (DXA) an der Lendenwirbelsäule und beidseits am proximalen Femur [\[1472\]](#).

25-Hydroxy-Vitamin D wird fakultativ, z.B. bei Hinweis auf Osteomalazie, gemessen. Eine 25-Hydroxy-Vitamin D gesteuerte, gezielte Vitamin D-Supplementierung als Alternative zu einer pauschalen Vitamin D-Supplementierung ist umstritten, da sie kostenintensiv ist und bei unzureichend standardisierten Messmethoden eine Schwankungsbreite von bis zu 30 % aufweist [\[1473\]](#).

In der besonderen Situation einer Tumordiagnose wird bei pathologischen Befunden der Basisuntersuchungen zur muskulären Performance empfohlen, eine erweiterte Muskeldiagnostik einzuleiten, sofern der klinische Verdacht auf eine Tumor-assoziierte Kachexie mit Sarkopenie entsteht [\[1468\]](#).

Überprüfung des Sturzrisikos

Ab einem Alter von 70 Jahren wird eine jährliche Sturzanamnese empfohlen. Sie beinhaltet eine Überprüfung der Einnahme sturzbegünstigender Medikamente, fachärztliche und hausärztliche Untersuchung zur Ursache von Schwindel, zur Visuskontrolle und zur Verbesserung des Wohnumfeldes.

10.6.4 Prophylaxe und Therapie der Therapie-assoziierten Osteoporose

10.33	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Patient*innen sollten zu Maßnahmen und Verhaltensweisen, die der Prophylaxe einer Tumorthherapie-assoziierten Osteoporose dienen, informiert werden: • regelmäßige körperliche/ sportliche Aktivität • Vermeidung von Immobilisation • Verzicht auf Rauchen • Reduktion übermäßigen Alkoholkonsums • Vermeidung von Untergewicht (BMI unter 20) • Ernährung mit ausreichend Calcium und Vitamin D	
Level of Evidence 2	[1474] , [1475] , [1476] , [1477] , [1478] , [1479] , [1480] , [1481] , [1482]	
	Starker Konsens	

10.34	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2025
EK	Die Therapie der Tumorthherapie-assoziierten Osteoporose beinhaltet: Fortführung der Basismaßnahmen: • regelmäßige körperliche/ sportliche Aktivität • Vermeidung von Immobilisation • Verzicht auf Rauchen • Reduktion übermäßigen Alkoholkonsums • Vermeidung von Untergewicht (BMI unter 20) • Ernährung mit ausreichend Calcium und Vitamin D Und zusätzlich: • Einnahme von Vitamin D (800 - 1.000 IE/d) • kritische Indikation knochenschädlicher und sturzfördernder Medikamente • antiresorptive Therapie (Bisphosphonate/ RANK-Ligand Antikörper)	
	Starker Konsens	

Regelmäßige körperliche/ sportliche Aktivität

Empfehlenswert ist eine regelmäßige körperliche Aktivität mit der Zielsetzung, Muskelkraft und Koordination zu fördern [\[1483\]](#). Im höheren Lebensalter findet sich eine inverse Assoziation zwischen einer körperlichen Betätigung und der Inzidenz von Hüftfrakturen. Diverse Metaanalysen von kontrollierten Studien legen einen günstigen Effekt von kontrollierten Trainingsprogrammen auf das Frakturrisiko nahe [\[1484\]](#),

[1485]. Sportliche Aktivitäten haben allerdings dem funktionellen Zustand angemessen und risikobewusst zu erfolgen.

Körperliche Aktivität reduziert bei vielen Tumorarten die Tumor-assoziierte Fatigue [1486] und verbessert die Lebensqualität bei Männern unter ADT [1487] und bei Frauen mit Brustkrebs [1488]. Die Studien bestätigen grundsätzlich die Durchführbarkeit und Sicherheit der beschriebenen Aktivitätsprogramme, wobei allerdings kritische Metaanalysen die Notwendigkeit weiterer kontrollierter Studien bescheinigen [1489]. In den meisten Studien sind durch entsprechende Trainingsprogramme Zuwächse an Muskelmasse und Muskelkraft zu erreichen gewesen, die Verbesserungen bei alltäglichen Aktivitäten und in der Selbständigkeit generieren. Deren Auswirkungen sind jedoch diesbezüglich nicht quantifiziert. So gibt es Daten darüber, dass bei Patient*innen, die ein Multiples Myelom überlebt haben, ein Muskelkraftzuwachs durch entsprechende Trainingsprogramme zu erreichen ist [1490]. Eine direkte Verbesserung der Knochendichte durch Trainingsprogramme ist aktuell noch nicht eindeutig belegt, die Daten beziehen sich vor allem auf Frauen mit Mammakarzinom [1491], [1492], [1493], [1494], [1495].

Vermeidung von Immobilisation

Körperliche Immobilität führt zum Abbau von Muskulatur; verringerte Muskelkraft sowie ungenügende Gangkoordination erhöhen das Risiko für Stürze und die Art des Falles [1496]. Immobilisation gilt es zu vermeiden. Sportliche Aktivitäten sind an den klinischen funktionellen Zustand und an das Risiko in der jeweiligen individuellen Situation anzupassen. Eine Metaanalyse kontrollierter Studien und überzeugende Originaldaten legen bei Nicht-Tumorpatient*innen einen günstigen Effekt von kontrollierten Trainingsprogrammen auf Frakturen nahe [1484], [1497].

Untergewicht und Kachexie

Untergewicht ($\text{BMI} < 20 \text{ kg/m}^2$) wird als ein Risikofaktor für osteoporotische Frakturen gewertet [1480], [1479]. Eine ausreichende kalorische Ernährung mit dem vorrangigen Ziel, Muskelmasse zu erhalten, wird daher empfohlen. Diese Empfehlung wird in der Population von Krebspatient*innen unter Therapie noch verstärkt auszusprechen sein, da Tumorkachexie und Tumorthherapie-assoziiierter Muskelverlust diesen Risikofaktor wesentlich verstärken.

Nikotinkonsum

Nikotinkonsum ist ein unabhängiger Risikofaktor für Frakturen [1476], [1475]. Diese Aussage muss auch für die Population der Krebspatient*innen aufrechterhalten werden. Sie erfährt durch die Tatsache, dass Nikotinkonsum als Krebsrisikofaktor gilt, noch eine Aufwertung.

Sturz- bzw. Osteoporose-fördernde Medikamente

Medikamente, die eine Osteoporose und/oder Stürze begünstigen können, sind in der DVO-Leitlinie aufgelistet [1387]. Für die Population der Krebspatient*innen gilt, auch mit Blick auf Glukokortikoide und psychotrope Medikamente, eine kritische Überprüfung der Medikamentenliste durchzuführen. Auch der Gebrauch von Protonenpumpen-Inhibitoren, vor allem in der Dauertherapie, sollte kritisch hinterfragt werden. Opiate und Opioide, die für die Schmerzmedikation verwendet werden, fördern zum Teil und je nach Dosierung die Fallneigung und müssen daher mit Augenmaß für die unerwünschten Wirkungen eingesetzt werden.

10.6.4.1 Medikamentöse Prophylaxe

10.6.4.1.1 Vitamin-D-Supplementation

10.35	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Zur Prophylaxe einer Tumorthherapie-assoziierten Osteoporose sollte eine tägliche Vitamin-D-Supplementation mit 800 bis 1.000 Einheiten Vitamin D3 oder eine wöchentliche Vitamin-D-Supplementation mit 10.000 Einheiten Vitamin D3 erfolgen.	
Level of Evidence 1	[1498] , [1387]	
	Starker Konsens	

Die Supplementation mit Vitamin D 800 - 1.000 Einheiten pro Tag gehört zu den Grundlagen der Prophylaxe und der Basistherapie der Osteoporose [\[1498\]](#). Die Inzidenz des Vitamin D-Mangels bei Patient*innen mit Tumorerkrankungen ist eher höher als in der allgemeinen Bevölkerung. Bei unterschiedlichen Tumorentitäten wird eine Prävalenz von bis zu > 90 % Vitamin D-Insuffizienz und Vitamin D-Defizienz berichtet [\[1499\]](#). Die Prävalenz von Vitamin-D-Mangel bei Patient*innen mit Knochenmetastasen und Multiplem Myelom ist ebenfalls erschreckend hoch [\[1500\]](#).

Die Dosierung der Vitamin-D-Supplementation von 800 IE basiert auf den Empfehlungen des Institute of Medicine, der Deutschen Gesellschaft für Ernährung, der Endocrine Society und der Osteoporosis Foundation IOF, gemäß denen mit 800 IE Cholecalciferol bei 97 % der Betroffenen ein Vitamin D-Mangel korrigiert werden kann, auch wenn diese Aussage primär für Menschen > 65 Jahren gilt [\[1501\]](#).

10.6.4.1.2 Calciumsupplemente

10.36	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Zur Prophylaxe einer Tumorthherapie-assoziierten Osteoporose sollte eine tägliche Gesamtaufuhr von 1.000 mg bis maximal 1.500 mg Calcium gewährleistet sein (besonders unter antiresorptiver Therapie).	
Level of Evidence 1	[1387] , [1498]	
	Starker Konsens	

10.37	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei antiresorptiver Therapie soll eine regelmäßige Kontrolle der Calcium-Werte erfolgen, um eine Hypokalzämie zu vermeiden. Bei diesen Patient*innen soll eine adäquate Calcium-Gesamtzufuhr gewährleistet sein.	
	Starker Konsens	

Die empfohlene Zufuhr von 1.000 mg Calcium täglich für Patient*innen mit Osteoporose erfolgt möglichst über die Nahrung [1498], [1387]. Wenn die empfohlene Calciumzufuhr über die Nahrung nicht erreicht wird, stehen Calcium-Supplemente zur Verfügung. Wichtig ist diesbezüglich eine Ernährungsberatung, die unter anderem die Calcium-Zufuhr über die Nahrung ermittelt. Diverse „Calciumrechner“ stehen im Internet zur Verfügung, z.B. unter www.gesundheitsinformation.de. Auch hier kann die Calciumversorgung über die Nahrung abgeschätzt werden.

Besonders wichtig ist eine gute Versorgung mit Calcium und Vitamin D bei Patient*innen unter osteoprotektiver Therapie. Auch in Osteoporose-Dosierung waren unter Denosumab [1502] genauso wie unter parenteralen Bisphosphonaten [1503] Hypokalzämien aufgetreten, wenn auch nur in seltenen Fällen schwer. Viele Therapiestudien wurden daher unter Supplementierung von Calcium und Vitamin D durchgeführt. Eine Hypokalzämie ist kontraindikativ bei der Anwendung von Bisphosphonaten und Denosumab.

Die gleichzeitige Einnahme von Calcium und Vitamin D kann das Frakturrisiko für Hüftfrakturen und auch alle anderen Frakturen senken. Die Vorteile der Therapie sollten gegenüber den möglichen Risiken, wie z. B. Nierensteine oder Nierenerkrankungen, Magen-Darm-Erkrankungen oder auch Herzerkrankungen, abgewogen werden [1504]. Wegen der Gefahr der Entstehung von Hyperkalzämien bei Knochenmetastasen, sowie wegen der Gefahr von Hypokalzämien bei Anwendung starker Antiresorptiva, ist eine regelmäßige Überprüfung von Serum-Calcium-Werten indiziert.

10.6.4.1.3

Vitamin B12 und Folsäure

Eine ausreichende Zufuhr von Vitamin B12 und Folsäure mit der Nahrung wird bei primärer Osteoporose empfohlen [1387]. Für Krebspatient*innen gibt es hierzu wenig Information, eine epidemiologische Studie kam sogar zu dem Schluss, dass der Gebrauch von Supplementen wie zum Beispiel Multivitamin-supplementen und besonders Folsäure bei Krebsüberlebenden zu einer höheren Mortalitätsrate bei älteren Frauen geführt hat [1505]. Zusätzlich findet eine Studie in einem Tiermodell, dass Folsäuresupplementation Brustkrebs fördert [1506]. Somit soll die Aussage bestehen bleiben, dass Folsäuremangel ein Risikofaktor für die primäre Osteoporose darstellt, aus der Tumorsituation heraus kann keine Empfehlung abgeleitet werden, dass der Gebrauch von Supplementen einen Zusatzeffekt hätte.

10.6.4.1.4 Osteoporose-spezifische Medikamente

10.38	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2025
EK	Zur Therapie der Tumorthherapie-assoziierten Osteoporose stehen Bisphosphonate und RANK-Ligand Antikörper zur Verfügung.	
	Starker Konsens	

Bezüglich der Wirksamkeit der antiosteoporotischen Therapie kann generell die Evidenz der Wirksamkeit für die primäre Osteoporose zugrunde gelegt werden [\[1387\]](#). Zusätzliche Evidenz für die Wirksamkeit in der hier beschriebenen Patient*innenpopulation von Krebspatient*innen mit antihormonellen Maßnahmen oder hohem Frakturrisiko werden im Folgenden angeführt. Bei der Anwendung von Denosumab in der Osteoporose-Dosierung und bei Bisphosphonaten sind selten Fälle von Hypokalzämien beschrieben worden (siehe oben). Für die Anwendung von Bisphosphonaten und Denosumab ist eine vorbestehende Hypokalzämie eine Kontraindikation.

Eine gute Versorgung mit Calcium und Vitamin D bei Patient*innen unter antiosteoporotischer Therapie ist daher wichtig: Die Fortführung der Basistherapie mit 800 IE/d Vitamin D und ausreichend Calcium (1.000 mg/d) über die Nahrung mit regelmäßigen Kontrollen des Calciumspiegels und ggf. Supplementierung.

Anmerkung: Im Gegensatz zur Fachinformation für Denosumab bei ossären Metastasen ist in der Fachinformation für Denosumab in der Osteoporose-Dosierung keine fixe Gabe von täglich mindestens 500 mg Calcium und 400 IE Vitamin D aufgeführt.

Antiresorptive Therapien in der adjuvanten Therapiesituation beim Mammakarzinom sind mittlerweile fester Bestand des onkologischen Gesamtkonzeptes, hierzu wird auf die entsprechenden Organleitlinien verwiesen [\[1329\]](#), [\[1507\]](#), [\[1508\]](#).

Bisphosphonate:

Es liegen zahlreiche Daten vor für die Prävention des Knochenverlustes unter Aromatase-Inhibitoren für Ibandronat, Risedronat und Zoledronat vor [\[1509\]](#), [\[1510\]](#), [\[1511\]](#), [\[1512\]](#), [\[1513\]](#), [\[1514\]](#), [\[1515\]](#), [\[1516\]](#), [\[1517\]](#). Die meisten Studien berichten eine Zunahme der Knochendichte gegenüber dem Ausgangswert, die Auswirkung auf Frakturen wird selten berichtet [\[1518\]](#). Auch wenn die Änderungen der Knochendichte als Endpunkt nicht ideal sind, lassen Daten aus einer Meta-Regression den Schluss zu, dass Verbesserungen im Bereich der Knochendichte ein nützlicher Surrogatparameter für Frakturen sein können [\[1519\]](#). In einer Beobachtungsstudie von 2019 mit 36.472 Patient*innen und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 10 Jahren wurde dargestellt, dass die Inzidenzrate von Frakturen bei Patient*innen, die mit oralen Bisphosphonaten behandelt wurden, um 30 % niedriger war (HR 0,69; 95 % KI: 0,48 - 0,98) [\[1520\]](#). Zoledronat erreichte einen Anstieg der Knochendichte von Baseline um 6 % an der LWS und um 2,6 % an der Gesamthüfte während einer maximalen Nachbeobachtung von 60 Monaten. Daten der AZURE-Studie mit 3.359 Teilnehmerinnen berichten in einer sekundären Endpunktanalyse eine signifikante Reduktion der 5-Jahres Frakturrate unter Zoledronsäure (3,9 % vs. 5,8 %) [\[1521\]](#).

Bei Männern mit Prostatakarzinom und ADT wurde eine ganze Reihe von Studien durchgeführt, die den Nachweis für die Erhaltung der Knochendichte unter ADT erbrachten [1463]. Eine Metaanalyse fasste die Kernaussage dieser Studien zusammen mit der Schlussfolgerung, dass Bisphosphonate in dieser Situation effektiv sind und eine Risikoreduktion für Frakturen von 0,8 erbringen, für die Entstehung einer Hochrisikosituation für Fragilitätsfrakturen eine relative Risiko-Reduktion von 0,39 [1522]. Zoledronat erbrachte hierbei die niedrigste *number needed to treat* (NNT) von 14,9, während eine orale Alendronattherapie eine NNT von 41,6 erreichte [1523].

Bisphosphonate unterliegen sowohl bei parenteraler als auch bei oraler Verabreichung einer Einschränkung in der Anwendung bei Niereninsuffizienz und müssen gemäß der jeweiligen Fachinformation für das Präparat eingesetzt werden.

Denosumab

Denosumab ist klinisch erprobt als wirksames Medikament zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose, der Osteoporose des Mannes, zur Prävention der Therapie-assoziierten Osteoporose bei Männern mit Prostatakarzinom unter antihormoneller Therapie und bei Frauen unter Therapie mit Aromatasehemmern [1509], [1524], [1525], [1526], [1527].

Bei 1.468 Männern mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom unter ADT zeigte sich mit Denosumab eine deutliche Erhöhung der Knochendichte an der LWS um > 5,6 % verglichen mit einem Verlust um 1,0 % bei den Patienten mit Placebo. Die Denosumab Therapie war auch mit einem signifikanten Anstieg der Knochendichte an der gesamten Hüfte, am Oberschenkelhals und im distalen Drittel des Radius verbunden. Die Inzidenz neuer Wirbelfrakturen nach 36 Monaten war unter Denosumab signifikant geringer (1,5 % gegenüber 3,9 % unter Placebo; relatives Risiko, 0,38; 95 % KI: 0,19 bis 0,78; $p = 0,006$) [1525].

Die ABCSG-18-Studie [1440], [1528] untersuchte 3.420 postmenopausale Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs, unter Aromatasehemmern, die randomisiert 60 mg Denosumab oder Placebo erhielten. In der Denosumab-Gruppe verzögerte sich die Zeit bis zur ersten klinischen Fraktur signifikant (HR, 0,50; 95 % KI: 0,39 bis 0,65; $p = 0,001$). Die insgesamt geringere Anzahl von Frakturen in der Denosumab-Gruppe ($n = 92$) und in der Placebogruppe ($n = 176$) war in allen Patientinnenuntergruppen ähnlich, sowohl bei Patientinnen mit Ausgangsknochendichte < -1,0 bei Einschluss als auch bei Patientinnen mit T-Scores > -1. Diese Studie zeigt die Wirksamkeit der Behandlung mit Denosumab unabhängig von der zugrundeliegenden Ausgangsknochendichte und unterstreicht somit die klinische Relevanz des erhöhten Frakturrisikos unter Aromatase-Inhibitoren.

Auch die FREEDOM-Studie [1524] randomisierte Denosumab 60 mg oder Placebo subkutan alle sechs Monate über 36 Monate, und konnte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Frakturen belegen, z.B. bei Wirbelfrakturen (2,3 % vs. 7,2 %; RR, 0,32; 95 % KI: 0,26 - 0,41). Eine langfristige Erweiterung der FREEDOM-Studie, bei der die Patient*innen bis zu 10 Jahre lang mit Denosumab (60 mg alle sechs Monate) beobachtet wurden, schätzte das relative Risiko von neuen Wirbelfrakturen auf 0,62 (95 % KI: 0,47 - 0,80) und für nicht-vertebrale Frakturen auf 0,54 (95 % KI: 0,43 - 0,68) [1529], [1530], [1531].

Denosumab hat somit sehr gute Daten sowohl für die primäre Osteoporose als auch für die Situation der antihormonellen Therapie bei Männern und Frauen. Die Behandlung in der Osteoporose-Dosierung mit 60 mg s.c. alle sechs Monate ist somit eine sehr gute Option, unabhängig davon, ob eher eine primäre Osteoporose mit einer sekundären Komponente durch antihormonelle Therapie vorliegt oder umgekehrt. Denosumab kann unabhängig von der Nierenfunktion verabreicht werden.

Alle weiteren zugelassenen Osteoporose-Therapeutika sind in der hier diskutierten Situation entweder kontraindiziert oder nur unter besonderen Kautelen anwendbar. Selektive Estrogenrezeptormodulatoren (SERMs) sind in der Situation der AI-Therapie additiv nicht sinnvoll, beim Mann nicht zugelassen. Formationsstimulierende Verfahren wie Teriparatid oder Strontiumranelat sind kontraindiziert. 1-alpha-hydroxylierte Vitamin D Präparate können theoretisch als Second-Line-Medikamente in besonderen Situationen eingesetzt werden, müssen aber wegen der Gefahr der Hyperkalzämie intensiver überwacht werden.

10.6.5 Indikationsstellung zur Einleitung einer anti-osteoporotischen Therapie

10.39	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Patient*innen mit einer östrogen- und androgensuppressiven Therapie soll eine antiresorptive Therapie bei einem „bone marrow density“ DXA-T-Score < -1,5 eingeleitet werden.	
	Starker Konsens	

Der Beginn der Therapie wird bei vielen internationalen Empfehlungen mit Leitliniencharakter mit dem Beginn der antihormonellen Therapie gleichgesetzt. Die DVO-Leitlinie wertet das Vorliegen einer antihormonellen Therapie als Basisindikator, der eine Basisdiagnostik inklusive Messung der Knochendichte impliziert [\[1387\]](#).

Östrogen- und androgensuppressive Therapien bei bestehender reduzierter Knochendichte gelten dann als Indikator für eine medikamentöse Osteoporosetherapie, ähnlich der Therapie mit Glukokortikoiden $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent täglich länger als drei Monate, bei gleichzeitig reduziertem T-Score < -1,5 an der LWS oder dem Schenkelhals oder dem Gesamtfemur individuell auch bei einem T-Score > -1,5 oder bei bereits aufgetretenen niedrigtraumatischen Wirbelkörperfrakturen oder multiplen peripheren Frakturen.

In [Tabelle 79](#) sind die generellen Indikationen für eine medikamentöse Osteoporosetherapie nach DVO-Leitlinie aufgeführt.

Tabelle 79: Generelle Indikation für eine medikamentöse Osteoporosetherapie – Therapieindikation durch Risikokonstellation gegeben**Generelle Indikation für eine medikamentöse Osteoporosetherapie**

Liegt eine dieser im Folgenden genannten Konstellationen vor, dann ist keine weitere Frakturrisikoberechnung zur Kalkulation der Therapieschwelle notwendig.

Dies ist gegeben bei:

1. nach niedrigtraumatischer singulärer Wirbelkörperfraktur 2. oder 3. Grades oder nach multiplen Wirbelkörperfrakturen 1. bis 3. Grades, wenn andere Ursachen nicht wahrscheinlicher sind, unabhängig vom Knochendichteergebnis, nach erfolgter Differentialdiagnostik, rasch und ohne Verzögerung nach Frakturereignis

2. nach proximaler Femurfraktur unabhängig vom Knochendichteergebnis nach erfolgter Differentialdiagnostik, rasch und ohne Verzögerung nach Frakturereignis

3. bei bestehender oder geplanter Therapie mit Glukokortikoiden $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent täglich für > 3 Monate, wenn:

- a) T-Score $< -1,5$ an der LWS oder dem Schenkelhals oder dem Gesamtfemur individuell auch bei einem T-Score $> -1,5$
- b) niedrigtraumatische Wirbelkörperfrakturen oder multiple periphere Frakturen unabhängig vom T-Score.

Ein endogenes Cushing-Syndrom ist äquivalent zu bewerten.

analog zur Glukokortikoid-induzierten Therapie:

Bei östrogen- und androgensuppressiven Therapie und T-Score $< -1,5$ eingeleitet werden.

T-Score: Vergleichsmaß der Knochendichte

Die prävalente Risikosituation addiert sich zu den Risikofaktoren bei Tumorerkrankung, mögliche Risikofaktoren und ihre Wichtung sind im [Kapitel 10.6.2](#) aufgeführt. So ist bei bestehenden Risikofaktoren ggf. auch bei höherem BMD eine Osteoporosetherapie indiziert [\[1329\]](#), [\[1518\]](#).

Am Ende der antihormonellen Therapie bleibt das Gesamtrisiko neu zu überprüfen, da ein wichtiger Risikofaktor neutralisiert ist.

11 Supportive Maßnahmen in der Radioonkologie

Autor*innen: Prof. Dr. Bernd Alt-Epping, Dr. Cas Dejonckheere, Prof. Dr. Petra Feyer, PD Dr. Mojtaba Ghods, **Univ.-Prof. Dr. Frank Giordano**, Prof. Dr. Christian Grohé, Dr. Jürgen Heide, **PD Dr. Ulrike Höller**, Prof. Dr. Karin Jordan, Dr. Lukas Käsmann, Dr. Dr. Maximilian Krüger, Prof. Dr. Oliver Micke, Thomas Nordhausen, Prof. Dr. Chris Protzel, **Dr. Dorothea Riesenbeck**, PD Dr. Eik Schiegnitz, PD Dr. Christopher Schmeel, PD Dr. Heike Schmidt, Prof. Dr. Dr. Diana Steinmann, Dr. Tim Wolff, PD Dr. Mirjana Ziemer, Prof. Dr. Frank Zimmermann

11.1 Radiogene Proktitis

Die Proktitis kann nach hochdosierter Strahlentherapie des Anorektums beobachtet werden, sowohl nach kurativ intendierter, hochdosierter, perkutaner oder kombinierter Strahlentherapie von pelvinen Tumoren (Zervix- und Prostatakarzinom) [\[1532\]](#), als auch nach multimodalen Therapien (z.B. bei Anal- und Rektumkarzinomen) [\[1533\]](#). Die Symptomatik ist vielfältig: erhöhte Stuhlfrequenz, Gefühl inkompletter Stuhlentleerung, verstärkte Flatulenz, fehlende Differenzierung zwischen soliden und gasförmigen Stuhlinhalten, frustantes Pressen, unwillkürliche Zuckungen oder Krämpfe beim Stuhlgang, anorektale oder linksseitige Bauchschmerzen, rektale Blutungen oder Schleimabgang [\[1534\]](#). Je nach Ausdehnung des bestrahlten Volumens in den Beckenbereich (z.B. pelviner Lymphabfluß) kann sie mit einer Enteritis/Enteropathie vergesellschaftet sein. In diesem Fall sind Symptome wie Änderung der Stuhlfrequenz und -konsistenz gleichartig.

Das Risiko einer radiogenen Spätreaktion am Rektum nimmt mit dem Volumen des Rektums, das eine bestimmte Dosis erhält, zu. Wichtige Einflussfaktoren sind zudem das Fraktionierungsschema und die Bestrahlungstechnik [\[1535\]](#), [\[1536\]](#), [\[1537\]](#). Veröffentlichungen zu radiogenen Nebeneffekten sollten deshalb die Dosis-Volumen-Beziehung berichten, um das Risiko besser einschätzen zu können [\[1538\]](#).

Mit modernen Bestrahlungstechniken wird angestrebt, das Volumen des Rektums, das eine hohe Strahlendosis erhält, so gering wie möglich zu halten. Neben der Verwendung moderner Bestrahlungstechniken wie der adaptiven (z.B. mittels kV Cone-Beam-Computertomographie oder Magnetresonanztomographie) und dynamisch intensitätsmodulierten Strahlentherapie werden hierfür in einigen Einrichtungen mechanische Hilfsmittel verwendet, um möglichst große Volumenanteile des Rektums reproduzierbar vom Hochdosisbereich zu distanzieren (z.B. Spacer zwischen Rektum und Prostata oder Rektumballon). Der Nutzen der modernen Behandlungstechniken gilt als erwiesen, wenngleich die Aussagen zum Nutzen von mechanischen Hilfsmitteln nicht einheitlich sind [\[1539\]](#), [\[1540\]](#), [\[1541\]](#), [\[1542\]](#), [\[1543\]](#).

Die Häufigkeit und Art der Verlaufskontrollen hinsichtlich des Auftretens einer radiogenen Proktitis variieren erheblich. Eine Systematik fehlt regelhaft. Der Einfluss einer multimodalen Therapie selbst durch veränderte Therapiesequenzen kann erheblich sein [\[1533\]](#). Zudem haben sich die Bestrahlungstechniken und

Dosisvorgaben kontinuierlich verbessert, sodass Auswertungen von Kohorten mit mehr als zehn Jahre zurückliegender Therapie kaum mehr auf heutige Bedingungen zutreffen. Aus diesen Gründen ist eine präzise Angabe der Inzidenzraten für die aktuellen Therapiekonzepte hinsichtlich akuter wie chronischer Proktitis nicht möglich. Es ist allerdings trotz aller Maßnahmen immer noch mit einer chronischen Proktitis von bis zu 50 %, einer rektalen Blutung von bis zu 25 % und einer behandlungsbedürftigen Proktitis (CTC III) von bis zu 18 % bei dosiseskalierten oder multimodalen Therapiekonzepten zu rechnen [\[1534\]](#), [\[1536\]](#).

Die Prophylaxe und Therapie der akuten wie chronischen Proktitis erfolgen überwiegend mit diätetischen Verfahren und topischer Medikation, doch werden einige Substanzen auch systemisch subkutan, oral und intravenös eingesetzt. Die Interpretation der Studienergebnisse wird dadurch erschwert, dass in den Studien zwischen Enteritis/Proktitis in der Regel nicht differenziert wird, die Darstellung der vorliegenden Symptome variiert und auf eine Listung der Begleiterkrankungen und -medikation regelhaft verzichtet wird. Dies macht vor allem eine Beurteilung des Stellenwertes der medikamentösen Maßnahmen herausfordernd.

Auch wenn die Pathomechanismen der Enteritis- und Proktitis ähnlich sind, greifen wir sämtliche gegen eine Proktitis untersuchten Maßnahmen in diesem Kapitel auf, zumal zahlreiche klinische Studien bei der Untersuchung und Veröffentlichung der klinischen Effekte der Therapien nicht gezielt zwischen der Enteritis, der Colitis und der Proktitis unterscheiden.

11.1.1 Prophylaxe der radiogenen Proktitis

11.1.1.1 Amifostin

11.1	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Zur Verminderung des Risikos einer akuten radiogenen Proktitis können Amifostinklysomen (> 1.000 mg in 40 ml wässriger Lösung) oder Amifostin (500 - 1.000 mg) subkutan oder Amifostin intravenös (500 mg) vor jeder Bestrahlung verwendet werden (OFF-LABEL)*. *Die deutlich höheren Nebenwirkungsraten unter subkutaner und vor allem intravenöser Applikation sind zu beachten. Zudem beeinflusst die lokale Applikation ausschließlich Teilaspekte der Proktitis, während die systemischen subkutanen oder intravenösen Gaben ein eher breiteres Wirkungsspektrum bis hin zu Einflüssen auf die Zystitis zu besitzen scheinen.	
Level of Evidence 2	[1544] , [1545] , [1546] , [1547] , [1548]	
	Starker Konsens	

Amifostin als topische Applikation wurde in einer offenen, mit einer Beobachtungsgruppe kontrollierten, randomisierten Studie mit 64 Patient*innen [\[1544\]](#), in einer randomisierten Phase-II-Studie mit der subkutanen Applikation [\[1549\]](#)

sowie in vier kleineren Dosisfindungsstudien untersucht [\[1546\]](#), [\[1545\]](#), [\[1550\]](#), [\[1551\]](#), [\[1548\]](#).

Bei höher dosierten Konzepten von mehr als 1 g pro Applikation war die Proktitis-Rate signifikant niedriger als im Vergleichsarm ohne Therapie, ebenso die subjektive Symptomatik. Endoskopisch war die Mukositis G1/2 (EORTC/RTOG) in der Amifostin-Gruppe signifikant niedriger als in der Beobachtungsgruppe (53/84 [63,1 %] vs. 41/73 [56,2 %]) [\[1552\]](#).

Die rektale Applikation (1.500 mg) reduzierte im Vergleich zur subkutanen Gabe (500 mg) von Amifostin in einer kleinen Phase-II-Studie (53 Patient*innen) die Mukositis G 1/2 (EORTC/RTOG) (11 % vs. 42 %) und den Mukositis-Index signifikant, radiogene Harnwegs Symptome wurden jedoch unter der s.c.-Applikation signifikant seltener beobachtet [\[1549\]](#). Unerwünschte Wirkungen von Amifostin wurden bei der topischen Applikation nicht beschrieben. In einer randomisierten Phase-II-Studie (140 Patient*innen mit Strahlentherapien im Bereich des Pharynx, des Ösophagus und des Rektums; 40 Patient*innen mit pelvinen Tumoren) war bei der Anwendung von 500 mg s.c. eine signifikant geringere Mukositis-Rate zu finden; im Rahmen der Auswertung der Studie wurden allerdings alle Patient*innen gemeinsam ausgewertet, sodass eine zuverlässige Verhinderung einer radiogenen Proktitis nicht belegt werden kann [\[1553\]](#).

In einer größeren prospektiven, aber nicht-randomisierten Studie (354 Patient*innen) wurde Amifostin ausschließlich subkutan in unterschiedlichen Dosen (0, 500, 750, 1.000 mg) täglich vor einer hypofraktionierten perkutanen Strahlentherapie verschiedener Beckentumoren eingesetzt. Bei einer Dosis von 1.000 mg war eine signifikant seltenere akute Proktitis als in allen anderen Therapiearmen zu beobachten, gleichzeitig auch eine geringere späte Zystitis und Enteritis. Allerdings tolerierten nur 55,4 % der Patient*innen die Dosis von 1.000 mg, weshalb der Einsatz der subkutanen Therapie hinter dem der rektalen Applikation zurückstehen sollte [\[1547\]](#).

Die intravenöse Gabe von Amifostin führte in einer kleinen, prospektiven randomisierten Studie (36 Patient*innen) zu einem signifikant selteneren Auftreten, einem späteren Auftreten und einer kürzeren Dauer einer Proktitis [\[1554\]](#). In einer größeren, randomisierten Studie (205 Patient*innen mit pelvinen Tumoren) führte die intravenöse Applikation von Amifostin (340 mg/m²) zu einer signifikant selteneren akuten Coloproktitis, ohne Einfluss auf die chronischen Folgen.

11.1.1.2 Aktive Aminosalicylate

11.2	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Aktive Aminosalicylate wie Mesalazin und Osalazin rektal sollen nicht zur Verhinderung der radiogenen Proktitis verwendet werden, da sie das Risiko der akuten radiogenen Proktitis erhöhen.	
Level of Evidence 1	[1555] , [1556] , [1557] , [1558] , [1559]	
	Starker Konsens	

11.3	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Orale Aminosalicylate sollen aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse nicht zur Prophylaxe der Diarrhoe bei pelviner Strahlentherapie gegeben werden.	
Level of Evidence 1	[1557] , [1558] , [1555] , [1556] , [1559]	
	Starker Konsens	

Aminosalicylat als Zäpfchen führte in einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studie mit 16 Patienten signifikant häufiger zu schwerer Proktitis (sechs von acht Patienten der Aminosalicylatgruppe versus ein Patient von acht in der Kontrollgruppe) sodass die Studie vorzeitig beendet wurde [\[1555\]](#). Gleiches gilt für den Prüfarm Mesalazin in einer dreiarmligen Studie (Sucralfat vs. Hydrokortison vs. Mesalazin) [\[1556\]](#), der nach dem Auftreten von sieben Grad 2 - 3 Nebenwirkungen (87,5 %) bei den ersten acht eingeschlossenen Patienten im Arm mit Mesalazin beendet wurde.

Diese Daten entsprechen den negativen Erfahrungen beim prophylaktischen oralen Einsatz von Olsalazin gegen die Diarrhoe bei pelviner Strahlentherapie [\[1560\]](#) im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden Studie gegen Placebo bei 58 Patient*innen, wohingegen der Wirkstoff Sulfasalazine in der Arbeitsgruppe von Kilic et al. (2000 [\[1557\]](#); 2001 [\[1559\]](#)) in zwei prospektiven randomisierten klinischen Studien eine Reduktion der Diarrhoe bei pelviner Strahlentherapie zeigte (87 und 35 Patient*innen). Allerdings zeigten sich bei endoskopischen Kontrollen keine signifikanten Unterschiede in der intestinalen Schleimhaut. Auch der Wirkstoff Balsalazid reduzierte den Schweregrad der Proktitis im Rahmen einer randomisierten Studie an 27 Patienten mit Prostatakarzinom [\[1561\]](#).

11.1.1.3 Misoprostolzäpfchen

11.4	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Misoprostolzäpfchen sollen nicht zur Prophylaxe einer radiogenen Proktitis verwendet werden, da sie das Risiko für das Auftreten akuter Nebenwirkungen erhöhen und das Auftreten einer chronischen Proktitis nicht reduzieren.	
Level of Evidence 1	[1562] , [1563] , [1564]	
	Starker Konsens	

In einer großen, doppelblinden kontrollierten, randomisierten Studie (n = 100) beeinflusste Misoprostol sup. die Proktitissymptome nach CTC-Kriterien nicht, dagegen waren rektale Blutungen in der Verum-Gruppe signifikant häufiger [1562]. Damit widersprechen die Daten einer kleinen Studie von Khan et al. (n = 16) [1563], bei denen die neun Patienten der Interventionsgruppe einen signifikant geringeren Proktitis-Score im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwiesen. Nicht nur die Studiengröße, auch die Verwendung eines nicht validierten Messinstrumentes erscheinen in der Studie von Khan et al. problematisch.

Auch einen positiven Einfluss auf die Entwicklung einer späten Proktitis konnte die Studie mit einer medianen Nachbeobachtung von 50 Monaten nicht belegen [1564].

11.1.1.4 Sucralfat-Klysmen

11.5	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Sucralfat-Klysmen und oral appliziertes Sucralfat sollten wegen unzureichender Wirksamkeit nicht zur Prophylaxe einer radiogenen Proktitis eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	[1565], [1556], [1566], [1567]	
	Starker Konsens	

Sucralfat rektal zeigte im randomisierten, placebokontrollierten Vergleich bei 86 Prostatakarzinompatienten keinen Unterschied in der Häufigkeit, der Zeit bis zum Auftreten oder der Dauer der Proktitis oder subjektiven Symptomatik [1565]. In der längeren Nachbeobachtung der Studiengruppe zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Nutzen in Hinblick auf die Entstehung einer chronischen Proktitis, wenngleich die Wahrscheinlichkeit für eine rektale Blutung mit 54 % etwas niedriger als für Placebo war (59 %).

Gleiches gilt bei dem Vergleich von Sucralfat mit Hydrokortisonschaum rektal in einer für das ärztliche Personal verblindeten, drei-armigen, randomisierten Phase-III-Studie mit 134 Prostatakarzinompatienten [1556]. In dieser Studie wurde allerdings kein Placeboarm mitgeführt. Der Nutzen von Sucralfat (61,9 % akute rektale Toxizität) unterschied sich nicht signifikant von dem prophylaktischen Einsatz mit Kortisonschaum (52,4 % akute rektale Toxizität), wohingegen Mesalazin signifikant schlechter abschnitt (87,5 % akute rektale Toxizität). In einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie von 7%igem topischem Sucralfat gegen Placebo zeigte sich hingegen eine geringere Rate an akuter Proktitis zugunsten des Sucralfat-Arms für alle Endpunkte: rektale Blutung, Durchfall, rektale Schmerzen und Stuhldrang [1568]. Die Aussagekraft der Studie ist limitiert durch die kleine Zahl an Patient*innen (57 Personen) und eine Ungleichverteilung der Diagnosen und Dosis zu Ungunsten des Placeboarms.

Der orale Einsatz von Sucralfat führte in einer doppelblinden, placebokontrollierten randomisierten Studie an 70 Patienten zu einer signifikant geringeren Rate an akuter und chronischer Proktitis [1569], [1570]. Dies deckt sich mit den Daten zur

Verhinderung der Diarrhoe bei pelvinen Strahlentherapien von gynäkologischen Tumoren [1570], [1571]. Im Gegensatz dazu konnte eine große australische Studie [1567] an 338 Patienten keinen Nutzen für den oralen Einsatz von Sucralfat belegen: die Grad 2 - 4 Proktitis lag mit Sucralfat bei 22 %, für Placebo bei 28 % ($p = 0,23$).

Unerwünschte Wirkungen wie eine Beeinträchtigung der Resorption anderer Medikamente, gastrointestinale Beschwerden oder eine Verschlechterung einer bestehenden Niereninsuffizienz sind zu berücksichtigen.

11.1.1.5 Topische Glukokortikoide

11.6	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Hydrokortisonschaum sollte wegen mangelnder Wirksamkeit nicht zur Prophylaxe einer akuten radiogenen Proktitis eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1	[1556]	
	Starker Konsens	

Hydrokortisonschaum wurde in o.g. Studie mit Sucralfat rektal und Mesalazingerl in einer für das ärztliche Personal verblindeten, dreiarmligen, randomisierten Phase-III-Studie mit 134 Prostatakarzinompatienten geprüft. Die Inzidenz einer radiogen induzierten Proktitis war im Glukokortikoidarm am niedrigsten, jedoch gegenüber dem als Standardarm eingesetzten Sucralfat nicht signifikant überlegen [1556]. Beclometason topisch wurde zur Prophylaxe der akuten wie späten Proktitis in einer doppelblinden, randomisierten Studie gegenüber Placebo an 120 Patienten mit Prostatakarzinom geprüft. Die akute Proktitis ein und drei Monate nach Strahlentherapieabschluss wurde in keinem der Endpunkte günstig beeinflusst. Es gab eine signifikant geringere rektale Blutungsrate und einen besseren endoskopischen Proktitis-Score 12 Monate nach erfolgter Strahlentherapie [1572].

11.1.1.6 Butyrat

11.7	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Butyrat rektal sollte nicht zur Prophylaxe der akuten radiogenen Proktitis eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	[1573]	
	Starker Konsens	

Eine randomisierte Phase-II-Studie (n = 166), die drei Dosierungen gegen einen Placebo-Arm prüfte, zeigte keinen positiven Effekt von Butyrat-Klysmen in Hinblick auf die klinische Symptomatik und den endoskopischen Befund [\[1573\]](#).

11.1.1.7 Rektales Epinephrin

11.8	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Epinephrin rektal sollte nicht zur Prophylaxe der akuten radiogenen Proktitis eingesetzt werden.	
Level of Evidence 3	[1574]	
	Starker Konsens	

Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie (n = 34) konnte für den rektalen Einsatz von Epinephrin keinen signifikanten klinischen Nutzen hinsichtlich der Entwicklung einer Proktitis belegen (Proktitis $\geq$ Grad 2 mit 12,5 % versus 27,8 %, p = 0,4) [\[1574\]](#).

11.1.1.8 Aloe vera

11.9	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence 2	Zur Anwendung von Aloe vera rektal ist aufgrund der komplexen Zusammensetzung von Wirksubstanzen, der schwierigen Zubereitung und nur einer vorliegenden Studie keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz möglich.	
	[1575]	
	Konsens	

Eine kleine randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie (n = 42) zeigte für den prophylaktischen Einsatz von 3%igem rektalen Aloe vera eine signifikant geringere Rate an allen klinischen proktitischen Endpunkten (Diarrhoe, rektale Blutung, Stuhldrang) und bei der Lebensqualität [\[1575\]](#).

11.1.1.9 Bestrahlungsplanung und -durchführung

11.10	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Die bildnavigierte, intensitätsmodulierte Strahlentherapie verringert das Risiko für das Auftreten der akuten wie chronischen Proktitis signifikant und sollte eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	[1540] , [1576] , [1577] , [1578] , [1539] , [1579] , [1580]	
	Starker Konsens	

11.11	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Implantierbare Abstandshalter können vor der perkutanen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms eingesetzt werden, um das Risiko einer akuten oder einer chronischen Proktitis oder deren Schweregrad zu verringern.	
Level of Evidence 2	[1581] , [1582] , [1583] , [1584] , [1585] , [1586] , [1587] , [1588] , [1589] , [1590] , [1591]	
	Starker Konsens	

11.12	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Auf den Einsatz von Lochbrettern und Bauchlage zur Prophylaxe der Proktitis kann bei der Verwendung der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) verzichtet werden.	
Level of Evidence 2	[1585] , [1586] , [1587] , [1590] , [1591] , [1588] , [1589]	
	Starker Konsens	

11.13	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Auf dezidierte Protokolle zur Harnblasenfüllung kann beim Einsatz der bildnavigierten Strahlentherapie verzichtet werden.	
Level of Evidence 2	[1592]	
	Starker Konsens	

Zahlreiche retrospektive Studien belegen entweder hinsichtlich der Häufigkeit einer akuten oder einer chronischen Proktitis oder deren Schweregrad den Nutzen einer (dynamischen) intensitätsmodulierten Strahlentherapie im Vergleich zur konformalen Therapie [\[1576\]](#), [\[1578\]](#), [\[1539\]](#), [\[1540\]](#), [\[1577\]](#) sowie der bildnavigierten Therapie (beim Prostatakarzinom mittels Markern, Cone-Beam-CT oder MRT) gegenüber der Einstellung anhand von knöchernen Strukturen [\[1579\]](#), [\[1580\]](#) bzw. des Einsatzes von Retraktoren oder implantierten Abstandshaltern [\[1584\]](#), [\[1581\]](#), [\[1582\]](#), [\[1583\]](#).

Zahlreiche Studien anhand einer Auswertung von Bilddaten (Computertomographien zur Bestrahlungsplanung) belegen eine geringere Dosisbelastung des Dünndarms in Bauchlage der Patient*innen bei Verwendung des Lochbrettes auch mit modernen Verfahren der Bestrahlungstechnik, allerdings überwiegend zu Lasten einer stabilen Einstellung der Tumorregion. Eine geringere Belastung des Enddarms wurde nicht einheitlich beschrieben. Klinische Vergleiche liegen nicht vor. Aus diesem Grund kann die Bauchlage zur Schonung des Dünndarms auch bei Verwendung der IMRT/VMAT eingesetzt werden, jedoch ist nicht von einer geringeren Rate der Proktitis auszugehen [\[1585\]](#), [\[1586\]](#), [\[1587\]](#), [\[1591\]](#), [\[1588\]](#), [\[1589\]](#), [\[1590\]](#).

Der Einsatz eines konsequenten Protokolls zur Harnblasenfüllung belegte im Rahmen einer randomisierten Studie eine geringere Varianz bei mäßiger gegenüber einer extensiven Füllung der Harnblase und keinen Unterschied im Auftreten einer Proktitis bei 110 Männern mit Prostatakarzinom [\[1592\]](#). Ob solch ein Protokoll bei der Verwendung der modernen Bildnavigationsverfahren erforderlich ist, wurde bislang nicht geprüft.

11.1.1.10 Soja Isoflavone, Diäten, lebende Lactobazillen acidophilus, Bifidobakterium bifidum, Curcumin, hydrolytische Enzyme, amylase-resistente Stärke, Qingre Buyi Sud

11.14	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Lactobazillen per os (in Kombination mit Bifidobakterien) können zur Verringerung des Durchfalls und des proktitischen Beschwerdebildes bei Strahlentherapie gegeben werden.	
Level of Evidence 2	[1593] , [1594] , [1595] , [1596]	
	Starker Konsens	

11.15	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Folgende Substanzen sollten nicht zur Prophylaxe der akuten oder chronischen Proktitis gegeben werden: • hydrolytische Enzyme (Trypsin, Chymotrypsin, Papain) • orales Curcumin • resistente Stärke	
Level of Evidence 2	[1597] , [1594] , [1598] , [1599]	
	Starker Konsens	

11.16	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence 2	Für die Anwendung folgender Substanzen zur Prophylaxe der akuten oder chronischen radiogenen Proktitis liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen: • Soja Isoflavone • gezielte Diät (Endpunkt Diarrhoen).	
	[1600]	
	Starker Konsens	

Eine kleine, randomisierte und placebokontrollierte Phase-III-Studie (n = 42) zum oralen Einsatz von Soja-Isoflavonen zeigte sechs Monate nach Strahlentherapie signifikant weniger rektale Krämpfe und Diarrhoen (7,7 % vs. 21,4 %). Da die

Rücklaufquote der Fragebögen bei lediglich 62 % lag, kann die Studie nur im Sinne einer Pilotstudie gesehen und daraus keine Therapieempfehlung abgeleitet werden.

Der Einfluss gezielter Diäten zur Reduktion einer Diarrhoe in Folge einer Proktitis oder Enteritis wurde nur in kleinen, randomisierten Studien mit verschiedenen Diätformen untersucht (29 Patient*innen) [\[1601\]](#).

In einer doppelblinden, placebokontrollierten randomisierten Studie an 63 Patientinnen wurde der Nutzen der oralen Einnahme von lebenden Lactobazillen acidophilus in Kombination mit Bifidobacterium bifidum hinsichtlich des selteneren Auftretens einer Diarrhoe und einer besseren Stuhlkontinenz mit dem Verum belegt [\[1593\]](#). Eine neuere, ebenfalls randomisierte doppelblinde Studie mit ähnlichem Aufbau bestätigte den Nutzen der probiotischen Prophylaxe in Hinblick auf das Auftreten einer Diarrhoe bei pelviner Strahlentherapie gynäkologischer Tumoren [\[1594\]](#). Eine weitere, kleinere randomisierte Studie (20 Patienten), die die Wirkung des synbiotischen Lactobacillus reuteri auf die Entwicklung von proktitischen Beschwerden prüfte, zeigte eine geringere Symptomatik in der 5. und 6. Bestrahlungswoche unter dem Verum [\[1596\]](#), während eine frühere Publikation derselben Arbeitsgruppe zur selben Fragestellung an 20 Patienten eine Besserung in den ersten Therapiewochen zeigte [\[1595\]](#).

Die Gabe von Probiotika wird als seltener Grund für das Auftreten einer Sepsis gesehen [\[453\]](#). Patient*innen mit entsprechendem Risikoprofil, insbesondere immunsupprimierte Personen, sollten daher nicht mit Probiotika therapiert werden.

Eine randomisierte Studie zum Einsatz von hydrolytischen Enzymen (Wobe-Mugos E) zeigten an 120 Patientinnen keinen signifikanten Vorteil hinsichtlich des Auftretens einer höhergradigen Proktitis [\[1602\]](#).

Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie zum Einsatz von oralem Curcumin zeigte bei 40 Patienten keinen Unterschied hinsichtlich des Auftretens einer Proktitis [\[1599\]](#). Die Ergebnisse wurden durch eine doppelblinde, placebokontrollierte randomisierte Studie an 64 Patienten mit Prostatakarzinom bestätigt [\[1598\]](#).

Eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie zum Einsatz von oraler probiotischer, Amylase-resistenter Stärke zeigte bei 100 Patientinnen keinen Unterschied hinsichtlich des Auftretens einer Proktitis [\[1597\]](#).

11.1.2 Therapie der akuten radiogenen Proktitis

Die systematische Recherche zeigt nur zu den Substanzen Aloe vera und Butyrat kleine randomisiert kontrollierte Studien.

11.1.2.1 Butyrat

11.17	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Level of Evidence 2	Für die Anwendung von Butyrat rektal zur Therapie der akuten radiogenen Proktitis liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.	
	[1603] , [1604]	
	Starker Konsens	

Eine sehr kleine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie (n = 20) mit Cross-over-Design zeigte eine signifikante Wirksamkeit für Butyratklistiere (80 mmol/l (80 ml/24 h)) versus rektaler Kochsalzlösung [\[1603\]](#). Eine weitere, prospektive einarmige Studie an 31 Patienten zeigte eine signifikante Besserung der akuten proktitischen Beschwerden unter rektalem Butyrat. In dieser Studie mit einer Nachbeobachtung von 50 Monaten zeigte sich allerdings keine positive Korrelation zwischen der Verhinderung einer akuten Proktitis und dem Einfluss auf die Entstehung einer chronischen Proktitis [\[1604\]](#).

Aussagen zur vermeintlichen Wirksubstanz sind bei heterogenen Rezepturen schwierig. In den NRF (Neue Rezeptur-Formularium)-Vorschriften sind verschiedene Rezepturen angegeben (1%ige Klysmen mit Natriumbutyrat; 0,44%ige Butyrat-Klysmen, die zusätzlich Natriumacetat- und -propionat enthalten; Zäpfchen).

11.1.2.2 Aloe vera

11.18	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence 2	Zur Anwendung von Aloe vera rektal ist aufgrund der komplexen Zusammensetzung von Wirksubstanzen, der schwierigen Zubereitung und nur einer vorliegenden Studie keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz möglich.	
	[1605]	
	Starker Konsens	

Eine sehr kleine doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie (n = 20) zeigte eine signifikante Wirksamkeit für Aloe vera versus Placebo [\[1605\]](#) bei den klinischen proktitischen Endpunkten Diarrhoe, Stuhldrang und Allgemeinbefinden. Einen Einfluss auf rektale Blutungen oder Schmerzen hatte die Therapie nicht.

Andere Behandlungsüberlegungen orientieren sich an der Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. Hier ist die Glukokortikoidtherapie bewährt und

etabliert. Für die Übertragbarkeit auf die Anwendung bei akuter radiogener Proktitis liegt keine Evidenz vor.

Des Weiteren werden lokal pflegende Externa angewendet.

11.1.2.3 Qingre Buyi Sud

Eine kleine, einfach verblindete, placebokontrollierte, randomisierte Studie (n = 60) zeigte eine signifikante Wirksamkeit der oralen Flüssigkeit von Qingre Buyi, einer Mischung chinesischer Substanzen (einem Aufguss aus über zehn verschiedenen chinesischen Pflanzenteilen, die über spezialisierte Importeure eingeführt werden müssen), für die Besserung der akuten proktitischen Beschwerden Durchfall und rektale Blutung [1606].

Die Zusammensetzung des Qingre Buyi Sud wird in der Studie von Wang L. et al. 2009 [1606] wie folgt angegeben: Jede QBD-Dosis bestand aus 30 g Milchwicke Wurzel, Coix-Samen, Stachelkraut und Hedyotis-Kraut; 15 g Heterophylla falsche Sternwurz Wurzel, indische Brotrosa-Epidermis, chinesisches Yamswurzel-Rhizom, Weißblüten-Patrinia-Kraut mit Wurzel, Kupferblattkraut, asiatisches Wegerichkraut und jeweils weiße Hyazinthenbohne; 10 g Großkopf Atractylodes Rhizome und Agastache rugosa, jeweils; 6 g getrocknete Mandarinenschale und Zotten Amomum-Frucht; und 3 g Süßholzwurzel – abgekocht

Eine Herstellung der Substanzmischung in Deutschland ist mit diesen Angaben nicht möglich, der Sud ist in Apotheken nicht erhältlich. Zudem sind in pflanzlichen Präparaten aus Asien im Kontext der traditionellen chinesischen Medizin und des Ayurveda wiederholt Beimengungen aus Schwermetallen, Pestiziden und medizinischen Substanzen wie Corticoide und Coumarine aufgetreten.

Siehe dazu auch:

Verweis auf S3-Leitlinie [Komplementäre und alternative Medizin](#)

11.2 Späte radiogene Proktitis

11.2.1 Prophylaxe der späten radiogenen Proktitis

11.2.1.1 Beclometason-Dipropionat

11.19	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Um das Risiko später rektaler Blutungen zu reduzieren, kann die Applikation von Beclometason-Dipropionat rektal zur Prophylaxe der späten radiogenen Proktitis erwogen werden. (OFF-LABEL)	
Level of Evidence 2	[1572]	
	Starker Konsens	

Fuccio et al. veröffentlichten 2011 die Ergebnisse einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie, bei der 120 Prostatakarzinompatienten entweder eine perkutane Bestrahlung plus Placebo oder eine perkutane Bestrahlung plus Beclometason Dipropionat (BDP) rektal während und bis vier Wochen nach Strahlentherapie erhielten [1572]. BDP reduzierte die Rate an rektalen Blutungen (12/55 vs. 25/59), den endoskopisch bestimmten Mukositisgrad (Vienna Rectoscopy Score) und verbesserte die darmspezifische Symptomatik und Lebensqualität gemessen mit Simple Clinical Colitis Activity Index (SCCAI) und Inflammatory Bowel Disease Quality of Life Index (IBDQ). Die Gesamtheit der rektalen unerwünschten Strahleneffekte nach LENT/SOMA war jedoch unbeeinflusst.

BDP ist als rektale Applikationsform in Deutschland nicht verfügbar, kann jedoch aus Italien importiert werden. Für die in Deutschland verfügbaren rektalen Glukokortikoid-Zubereitungen liegen keine Studien für diese Indikation vor.

11.2.1.2 Sucralfat-Klysmen und Sucralfat oral

11.20	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Sucralfat-Klysmen und/oder Sucralfat oral sollen wegen mangelnder Wirksamkeit nicht zur Prophylaxe der späten radiogenen Proktitis eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	[1565], [1567]	
	Starker Konsens	

In der bereits oben erwähnten Studie zur rektalen Sucralfattherapie (randomisierter placebokontrollierter Vergleich bei 86 Prostatakarzinompatienten ohne Unterschied in der Häufigkeit, Zeit bis zum Auftreten oder Dauer der Proktitis oder subjektiven Symptomatik) wurden auch die Späteffekte nach einer mittleren Beobachtungszeit von fünf Jahren berichtet [1565]. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen Verum- und Placebogruppe.

11.2.1.3 Misoprostolzäpfchen

11.21	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Misoprostolzäpfchen sollen nicht zur Prophylaxe einer späten radiogenen Proktitis verwendet werden, da sie das Risiko für das Auftreten akuter Nebenwirkungen erhöhen und keinen Effekt auf die Entwicklung der späten Proktitis haben.	
Level of Evidence 1	[1562], [1564]	
	Starker Konsens	

In der Nachbeobachtungszeit (Median 50 Monate) wurden die Patienten der bereits für die akute Prophylaxe der akuten Proktitis aufgeführten doppelblind kontrollierten, randomisierten Studie von Hille et al. [\[1562\]](#) (n = 100) jährlich weiter nach der RTOG/ LENT-SOMA-Skala untersucht. Misoprostol sup. beeinflusste auch nicht die Symptome der späten radiogen induzierten Proktitis, aber es traten, im Gegensatz zum Anstieg der akuten Blutungen, auch nicht gehäuft späte rektale Blutungen auf [\[1564\]](#).

11.2.2 Therapie der chronischen radiogenen Proktitis

Beim Vorliegen von chronischen rektalen und perianalen Symptomen (Diarrhoe, Schleimabgänge, Schmerzen, Darmkrämpfe, Blutungen, Stuhlinkontinenz) wäre es wünschenswert, nach Ausschluss von Tumorerkrankungen (Rezidive nach Strahlentherapie oder Zweitkarzinome) und Infektionskrankheiten, Therapiekonzepte interprofessionell abzustimmen. Dabei sind die von den betroffenen Patient*innen geschilderten Symptomen und die Untersuchungsergebnisse zu berücksichtigen, da sich viele der nachfolgend genannten therapeutischen Maßnahmen in ihrer Effektivität gegen einzelne Symptome der chronischen Proktitis wie hinsichtlich ihrer Verträglichkeit unterscheiden. Einige Maßnahmen führten in klinischen Studien ausschließlich bei manchen der oben genannten Symptome zu Besserungen. Grundsätzlich wird bei der Therapie nach diätetischen, medikamentösen, endoskopischen und chirurgischen Methoden unterschieden.

Nach Ausschluss anderer Ursachen ist die Therapie der nicht blutenden chronischen Proktitis/Proktopathie unspezifisch und besteht in Abhängigkeit von der Symptomatik aus einer Kombination von diätetischen, physikalischen oder medikamentösen Maßnahmen [\[1607\]](#).

Eine Beurteilung der Wirksamkeit der applizierten Substanzen und Methoden setzt eine zuverlässige, oftmals wiederholte und langfristige Applikation der Verfahren voraus. Bei medikamentösem Einsatz sollten in der Regel 8 Wochen nicht unterschritten werden.

11.2.2.1 Therapie der rektalen Blutung bei chronischer Proktitis

Die rektale Blutung ist nur eines von mehreren Symptomen der Proktitis, von denen andere wie Schmerzen oder Inkontinenz Patient*innen zum Teil mehr belasten als die Blutung. Dennoch beschränken sich manche Studien auf das Symptom der Blutung. Die Studien zeichnen sich zumeist durch sehr kleine Fallzahlen aus und haben daher geringe Beweiskraft. Es ist zu beachten, dass ein spontanes Sistieren der Blutung in bis zu 65 % der Patienten erwartet werden kann [1608], sodass placebokontrollierte Studien mit ausreichend langer Beobachtungszeit und entsprechend großen Fallzahlen wichtig sind.

11.22	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei rektalen Blutungen sollen Darmfunktion und Stuhlkonsistenz optimiert werden. Bei vorbestehender Antikoagulation soll die Fortsetzung oder Dosisreduktion dieser Arzneimittel überprüft werden.	
	Starker Konsens	

Die Optimierung von Darmfunktion und Stuhlkonsistenz macht neben ausführlicher Beratung der Patient*innen oft die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Gastroenterologen und Ernährungsberatern notwendig.

Bei Auftreten rektaler Blutungen sind Gerinnungsstatus und Blutbild der Patient*innen zu kontrollieren. Zum anderen ist die Überprüfung der Medikation der Patient*innen auf eine mögliche Antikoagulation, die Erwägung einer Unterbrechung dieser, bzw. ggf. die Gabe eines entsprechenden Antidots obligatorisch.

11.23	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Persistenz der rektalen Blutungen ohne Anämie oder Beeinträchtigung der Lebensqualität sollte eine Verlaufskontrolle ohne spezifische Therapie erfolgen, da die Blutungen häufig spontan sistieren.	
	Starker Konsens	

Die Therapie der rektalen Blutung bei chronischer radiogener Proktitis kann medikamentös, endoskopisch oder chirurgisch erfolgen. Bei Persistenz der rektalen Blutungen ohne Anämie oder Beeinträchtigung der Lebensqualität kann eine Verlaufskontrolle ohne spezifische Therapie erfolgen, da die Blutungen häufig von selbst sistieren [1608]. Ggf. ist der Eisenstatus zu kontrollieren – siehe dazu Diagnostik-Abschnitt im Kapitel „Anämie“.

11.2.2.2 Metronidazol

11.24	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 2	Für die Anwendung von Metronidazol oral als Monotherapie zur Behandlung der chronischen radiogenen Proktitis liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.	
	[1609] , [1610] , [1611]	
	Starker Konsens	

11.25	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Aufgrund des potenziell schwerwiegenden chronischen Nebenwirkungsprofils von Ciprofloxacin sollte die Kombination Metronidazol oral mit Ciprofloxacin oral und rektalen Wassereinläufen trotz positiver Daten zum Effekt zur Therapie der späten radiogenen Proktitis nicht vor dem Ausschöpfen lokaler medikamentöser und endoskopischer Maßnahmen und nur bei Vorliegen einer schweren Proktitis gegeben werden.	
Level of Evidence 2	[1609] , [1610] , [1611]	
	Starker Konsens	

Es finden sich drei randomisierte Studien zum Einsatz von Metronidazol bei chronischer radiogener Proktitis. Allerdings wurde es nicht allein und nicht gegen Placebo getestet, sondern in verschiedenen Kombinationen gegen andere Wirkstoffe randomisiert. Bei Cavcic et al. wurde Metronidazol mit Mesalazin oral und Beclometason Klistier kombiniert, verglichen gegen die gleiche Kombination ohne Metronidazol [\[1609\]](#). In der zweiten Studie von Sahakitrungruang et al. wurde Metronidazol oral kombiniert mit Ciprofloxacin oral und Einläufen mit Wasser verglichen mit einem Therapiearm mit 4 % Formalin topisch bei 50 Patient*innen mit hämorrhagischer Proktitis [\[1610\]](#), nachdem eine einarmige Vorläuferstudie an 12 Patient*innen eine signifikante Besserung des Metronidazol-Konzeptes gezeigt hatte. Eine dritte randomisierte Studie setzte das Therapiekonzept von Sahakitrungruang in identischer Form bei 34 Patientinnen um und konnte die positiven Ergebnisse bestätigen, wenngleich sich der Metronidazol-Arm nur bei den Darmkrämpfen signifikant positiv von der Formalintherapie abhob [\[1611\]](#).

In den drei Studien zeigte die Behandlung mit Metronidazol bessere Ergebnisse als die Vergleichsgruppe. Eine Behandlungsempfehlung für den Einsatz von Metronidazol alleine lässt sich aber daraus nicht ableiten, weil der jeweilige Effekt nicht der Einzelsubstanz zugeordnet werden kann.

Der Kombinationspartner Ciprofloxacin erhöht das Risiko für gravierende Nebenwirkungen in den Bereichen Muskeln, Gelenke und Nervensystem (<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2023/rhb-fluorchinolone>), weswegen von einer Empfehlung für die Kombination Metronidazol/ Ciprofloxacin abgesehen wird.

11.2.2.3 Sucralfat

11.26	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 2	Für die Anwendung von Sucralfat rektal als Monotherapie oder in Kombination mit Glukokortikoiden oder nach Argon-Plasma-Koagulation zur Therapie der chronischen radiogenen Proktitis liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.	
	[1612] , [589] , [1613] , [1614]	
	Starker Konsens	

Kochhar et al. testeten in einer kleinen, placebokontrollierten Studie (n = 37) Sucralfat-Klistier plus Placebo oral im Vergleich zu Prednisolon-Klistier plus Sulfasalazin p.o., wobei es in beiden Gruppen zu einer Reduktion der Symptomatik kam. Endoskopisch zeigten sich beide Verfahren gleichwertig, bei der klinischen Evaluation war hingegen das rektale Sucralfat überlegen [\[1612\]](#). In einer Studie von Nelamangala Ramakrishnaiah et al. [\[1614\]](#) wurde die Kombination von Sucralfat mit Prednisolon oral gegenüber dem endoskopischen Einsatz von 4%igem Formalin an 102 Patientinnen geprüft, wobei der klinische Effekt des Formalin sowohl betreffend Symptomatik wie der endoskopischen Kontrolle signifikant besser war. In einer randomisierten, placebokontrollierten und doppelt verblindeten Studie setzten Chruscielewska-Kiliszek et al. (2013 [\[1613\]](#)) Sucralfat nach vorangegangener Argon-Plasma-Koagulation an 122 Patient*innen ein. Eine Besserung der Symptomatik trat in beiden Armen in identischer Weise ein, sodass der Effekt des Beamers belegt wurde, nicht jedoch ein günstiger Effekt von Sucralfat in Ergänzung zum Beamer.

11.2.2.4 Topisches Mesalazin bzw. Aminosalicylsäure

11.27	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence 3	Für die Anwendung von topischem Mesalazin zur Therapie der rektalen Blutung in Folge einer chronischen radiogenen Proktitis liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.	
	[1615] , [1616]	
	Starker Konsens	

Topisches Mesalazin wurde in zwei kleinen prospektiven klinischen Studien (10 bzw. 23 Patient*innen) ohne Vergleichsarm getestet, in einer der Studien in Kombination

mit einer oralen Gabe von Mesalazin [1616]. In beiden Studien kam es zu einer signifikanten Besserung der rektalen Blutung, jedoch nur in einer Studie zu einer Besserung anderer proktitischer Beschwerden. Eine Veränderung von Stenosen und Ulzerationen wurde in keiner Studie beobachtet.

11.2.2.5 Topisches Ozon

11.28	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence 3	Für die Anwendung von topischem Ozon zur Therapie der rektalen Blutung in Folge einer chronischen radiogenen Proktitis liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.	
	[1617]	
	Starker Konsens	

Topisches Ozon wurde in einer kleinen prospektiven klinischen Studie (17 Patient*innen) ohne Vergleichsarm bei Patient*innen mit überwiegend schwerer Proktitis getestet [1617]. In der Studie kam es zu einer signifikanten Besserung der rektalen Blutung und einem Rückgang der benötigten endoskopischen Therapien.

11.2.2.6 Topische Glukokortikoide

11.29	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 2	Für die Anwendung von topischen Glukokortikoiden zur Therapie der chronischen radiogenen Proktitis liegt eine widersprüchliche Evidenz vor, sodass keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz möglich ist.	
	[1612], [1618], [1609]	
	Starker Konsens	

Topisches Glukokortikoid wurde im Vergleich zu anderen topischen Substanzen (Sucralfat) oder gemeinsam mit Mesalazin/Metronidazol untersucht [1609] und war hier weniger effektiv. In einer kleinen, placebokontrollierten Studie (n = 37) reduzierte Sucralfat-Klistier plus Placebo oral im Vergleich zu Prednisolon-Klistier plus Sulfasalazin p.o. die subjektiven Symptome der radiogenen Proktitis [1612]. In einer Studie mit unterschiedlichen Glukokortikoidsubstanzen (Betamethason versus Hydrokortison) zeigte sich eine signifikante Überlegenheit für Hydrokortison hinsichtlich der rektalen Schmerzen und des endoskopischen Bildes; es wurde aber kein Kontrollarm ohne Glukokortikoidmedikation in der Studie geführt [1618].

11.2.2.7 Butyrat topisch

11.30	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Level of Evidence 2	Für die Anwendung von Butyrat topisch zur Therapie der chronischen radiogenen Proktitis liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.	
	[1619] , [1620] , [1621]	
	Starker Konsens	

Butyrat sind die Salze und Ester der Butansäure oder auch Buttersäure. In einer doppelblind placebokontrollierten Studie mit 19 Patient*innen reduzierten Butyrat Einläufe während der fünföchigen Therapiezeit die rektalen Blutungen. Der Effekt war nach sechs Monaten nicht mehr nachweisbar [\[1619\]](#). Eine weitere kleine, doppelblinde randomisierte Studie mit Cross-over-Design (n = 15) mit Butyrat 2-mal täglich über zwei Wochen zeigte einen positiven, aber nicht signifikanten Effekt gegenüber dem Placebo [\[1620\]](#). Eine kleine prospektive, nicht-randomisierte Studie (n = 7) zeigte eine klinische Besserung nach 4-wöchiger Behandlung, jedoch keinen signifikant besseren endoskopischen Befund [\[1621\]](#).

11.2.2.8 Formalin topisch

Formaldehyd (Formalin) wurde in zahlreichen klinischen Studien eingesetzt, von kleinen Fallserien bis hin zu prospektiven, randomisierten Studien. In Folge der Therapie kommt es zu einer lokalen mukosalen Gefäßthrombose, einer lokalen Zellnekrose und im weiteren Verlauf zu einer Fibrose im Bereich der Lamina propria und einer Degeneration der Muscularis mucosae [\[1622\]](#). Dabei ist auf eine rektale Strikturen als mögliche chronische Folge zu achten, deren Wahrscheinlichkeit womöglich nach Radiochemotherapie des Analkanals besonders hoch ist [\[1623\]](#).

In der Regel wurde die Formalintherapie erst nach Versagen anderer, topischer medikamentöser Verfahren eingesetzt. Die auch langfristige Erfolgsrate bei der hämorrhagischen Proktitis für Formalin liegt bei über 90 %, bei im Mittel zwei Eingriffen von je ca. drei Minuten bei einem zeitlichen Abstand zwischen den Eingriffen von wenigen Wochen. Randomisierte Vergleiche mit anderen Verfahren (Argon-Plasma-Koagulation [\[1624\]](#), [\[1625\]](#), rektale Wassereinläufe bei gleichzeitiger oraler Antibiotikaeinnahme (Metronidazol, Ciprofloxacin) [\[1610\]](#), [\[1611\]](#), rektale Sucralfat-Glukokortikoid-Einläufe [\[1614\]](#)) zeigen eine hohe Effektivität.

Formalin ist kanzerogen. Aufgrund der Bedenklichkeit der Substanz existieren derzeit keine NRF (Neue Rezeptur-Formularium)-Vorschriften zur Herstellung der Lösung durch Apotheken. Die rezepturfähige Anwendung am Menschen ist obsolet.

11.2.2.9 Hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT)

11.31	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT) kann zur Therapie der chronischen schweren Proktitis eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	[1626] , [1627]	
	Starker Konsens	

Seit 1991 wurde die Hyperbare Sauerstofftherapie im Rahmen von individuellen Heilversuchen, kleineren Patient*innenkollektiven oder sogar prospektiven randomisierten doppelblinden Studien eingesetzt. Die überwiegende Zahl der Studien war retrospektiven Charakters, hatte kleine Fallzahlen und kurze Nachbeobachtungen [\[1628\]](#).

Bei anhaltender rektaler Blutung erfolgt eine HBO-Therapie mit bis zu 40 konsekutiven Sitzungen (mindestens 60 Minuten Dauer pro Sitzung, empfohlen über 90 Minuten pro Sitzung; mindestens fünf Tage pro Woche) bei ≥ 2 ATA (physikalische Atmosphären) (entsprechend 202,6 kPa) [\[1629\]](#).

Die erste randomisierte, doppelblinde Studie an 150 Patient*innen (davon 120 in der Nachbeobachtung) mit Cross-over zeigte eine Verbesserung der objektiven und subjektiven Symptome der Proktitis [\[1626\]](#). Im experimentellen Arm erfolgte eine HBO mit 2.0 ATA für 90 Minuten, im Vergleichsarm eine Therapie mit maximal 1,1 ATA und mit 21 % Sauerstoff. Da es sich um eine Per-Protokoll-Analyse von 120 von 150 Patient*innen (Ausschluss wegen Rezidiv, Komorbidität etc.) handelt, ist die Aussagekraft allerdings eingeschränkt, wenngleich die Ergebnisse für sämtliche Endpunkte (Schmerzen, Blutung, Diarrhoe, Lebensqualität) signifikant zugunsten des experimentellen Arms war und eine Nachbeobachtung von zwei Jahren erfolgte.

Eine zweite randomisierte Studie, ebenfalls mit einer Schein-HBO, konnte die positiven Ergebnisse nicht bestätigen, fokussierte aber auf eine Symptomatik passend zur Enteritis und Proktitis [\[1627\]](#). Die Anzahl an eingeschlossenen Personen war deutlich geringer (69 Patient*innen mit abgeschlossener Therapie) und lag unter der geplanten Fallzahl, die Nachbeobachtung war kurz und es ist unklar, ob die fehlende Stratifizierung nach Risikofaktoren das Ergebnis beeinflusst hat. Die in der Studie beschriebenen Nebenwirkungen bestätigen die Notwendigkeit einer sorgfältigen, kritischen Auswahl der Patient*innen für die HBO [\[1627\]](#).

Aufgrund der zahlreichen, ganz überwiegend positiven Berichte zum Einfluss der HBO auf die chronische Proktitis kann diese Therapie nach Ausschluss von Risikofaktoren angeboten werden [\[1629\]](#), [\[1630\]](#). Die MASCC Guideline 2020 [\[1631\]](#) lautet „The

panel suggests that hyperbaric oxygen is an effective way to treat RT-induced proctitis in patients with pelvic malignancy.“

11.2.2.10 Vitamin A, C und E

11.32	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 2	Für die Anwendung von Vitamin A mit oder ohne Pentoxifyllin, Pentoxifyllin alleine oder eine Kombination aus Vitamin E und C oral zur Therapie der chronischen radiogenen Proktitis liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.	
	[1632] , [1633] , [1634] , [1635]	
	Starker Konsens	

In der randomisierten, doppelblinden Studie von Ehrenpreis et al. (n = 17) erhielten die Patient*innen mit chronischer Proktitis mindestens sechs Monate nach Abschluss der Strahlentherapie Vitamin A (10.000 IE p.o. über 90 Tage) oder Placebo. Bei sieben der neun Patient*innen mit Vitamin A kam es zu einer Reduktion der Symptomatik im Vergleich zu zwei der acht Patienten der Placebogruppe. Bei fünf Patienten, die keine Besserung auf das Placebo erfahren hatten, brachte die Behandlung mit Vitamin A eine Symptombesserung [\[1632\]](#).

Kennedy et al. kombinierten Vitamine C und E in einer einarmigen Beobachtungsstudie bei 20 Patient*innen und beschrieben eine Verbesserung der Symptomatik [\[1633\]](#). Studiengröße bzw. fehlender Kontrollarm lassen allerdings keine Empfehlung zu.

Eine prospektive klinische Studie an 27 Patient*innen mit Tocopherol und Pentoxifyllin kam zu kontroversen Ergebnissen: während eine Besserung der Symptomatik sechs und 12 Monate nach Therapie im LENT-SOMA-Score resultierte, gaben die Patient*innen im eigenen Assessment keine Besserung der Symptomatik an [\[1634\]](#).

In einer randomisierten Studie an 40 Patienten, die über sechs Monate 3 x 400 mg täglich Pentoxifyllin oral einnahmen, zeigte sich kein signifikant besserer Rückgang der rektalen Blutung [\[1635\]](#).

11.2.2.11 Endoskopische Verfahren: Argon-Plasma Laser, Nd:YAG Laser, Radiofrequenzablation RFA

11.33	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Bei Persistenz Hb-wirksamer rektaler Blutungen trotz medikamentöser Therapie soll eine Therapie mit Argon-Plasma-Laser eingeleitet werden.	
Level of Evidence 3	[1636] , [1625] , [1637]	
	Starker Konsens	

Bei umschriebenen und deutlichen Blutungen sind endoskopische Interventionen bei deutlicher Symptomatik wegen des raschen Behandlungserfolges und der in der Regel geringen Anzahl an erforderlichen Eingriffen sinnvoll.

Argon-Plasma-Laser-Koagulation (APC) wurde in vielen retro- und prospektiven monozentrischen Studien mit bis zu 80 Patient*innen pro Zentrum, in Summe mehr als 1.000 publizierten Therapien und Nachbeobachtungen bis zu fünf Jahren geprüft [1637], [1638], [1639], [1636]. Dabei wurde die optimale Anzahl an Eingriffen und die Intensität der Einstellung der Geräte geprüft. Für gewöhnlich genügen bis zu drei Eingriffe mit ca. 4-wöchigen Intervallen, um eine langfristige Blutstillung zu erreichen. Indikation für die APC war in fast allen Studien die chronische rektale Blutung. Bei milder oder moderater radiogener chronischer rektaler Proktopathie können Blutungen in fast 90 % der Fälle erfolgreich behandelt werden, wohingegen andere Symptome weniger gut auf die Therapie ansprechen und keine Indikation für die APC darstellen. Als Komplikation werden rektale Ulzeration und Fisteln beschrieben, die in der Mehrheit der Fälle rasch ausheilen [1640], [1641], [1642]. Ein retrospektiver und ein prospektiver, randomisierter Vergleich mit einer topischen 4%-igen Formalinapplikation zeigten eine gleich gute klinische Wirksamkeit der APC, bei besserer Verträglichkeit [1643], [1624]. Ein Vergleich der APC mit einer hyperbaren Sauerstofftherapie zeigte eine raschere Besserung der rektalen Blutungen nach APC, nach drei Monaten aber identische Werte für alle Parameter der Proktitis [1644].

Andere Verfahren wie die Radiofrequenzablation [1645], [1646], [1647], die Kryotherapie [1648], [1649], [1650], die bipolare Elektrokoagulation [1651] und die lokale Hitzetherapie (heater probe) [1652] kommen als endoskopische Verfahren mit ähnlich hoher Erfolgsrate wie die APC in Frage. Es liegen zu diesen Methoden jedoch deutlich weniger Erfahrungen und nur kleine, überwiegend retrospektive Studien vor.

11.2.2.12 Chirurgische Therapie

11.34	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei Persistenz schwerer proktitischer Symptome nach Versagen ausreichend lang eingesetzter topischer medikamentöser und endoskopischer Verfahren oder bei nicht anders kontrollierbarem rektalem Blutverlust kann eine chirurgische Therapie erwogen werden. Das erhöhte Komplikationsrisiko ist zu beachten.	
Level of Evidence 5	[1653], [1654], [1655], [1656], [1657], [1658]	
	Starker Konsens	

Chirurgie kann nur bei Patient*innen durchgeführt werden, bei denen medikamentöse und endoskopische Verfahren hartnäckige Symptome wie Strikturen, Schmerzen oder Blutungen nicht lindern konnten oder Komplikationen der anderen Verfahren wie chronische Ulzerationen oder Fisteln auftreten, da ein chirurgisches Vorgehen in

vorbestrahlten Gebieten mit einer relevanten Komplikationsrate verbunden ist. Schweregrad und die Konstellation bzw. die Bedrohlichkeit der Symptome entscheiden, wann ein chirurgischer Eingriff initiiert ist.

Stomaanlage

Eine Kolostomie oder Ileostomie kann Schmerzen, Tenesmen, Infektionen, Inkontinenz und Symptome in Folge von Strikturen lindern. In einer großen Serie mit 61 Patient*innen, bei denen konservative Verfahren zu keiner Besserung der chronischen Proktitis geführt hatten, kam es nach Anlage einer Kolostomie zu einer Rückbildung der rektalen Ulzeration in 49 % der Fälle [1658]. Bei einigen Patient*innen führte eine permanente Stomaanlage zu einer Symptomlinderung und Lebensqualitätsverbesserung, sodass keine weiteren Interventionen notwendig waren [1659]. Bei ansonsten nicht pathologisch verändertem Kolon und zu erwartender permanenter Stomaanlage kommen eine Kolostomie oder eine Ileostomie in Frage, wobei die Kolostomie weniger Einbußen bei Darmfunktion und Lebensqualität zu verursachen scheint.

Rekonstruktion

Die Möglichkeit, erkranktes Gewebe zu entfernen und eventuell anschließend zu rekonstruieren, ist wegen der schlechten Durchblutung und Heilungstendenz eingeschränkt. Eine Ausnahme stellen rektourethrale oder rektovaginale Fisteln dar, die mit gestielten Muskellappen gedeckt werden können. Aber auch hier ist bei Rekonstruktionen im bestrahlten Gebiet die Morbidität im Vergleich zu nicht bestrahlten Patient*innen deutlich erhöht. Während der Einheilungsphase sollte der Stuhl über ein Stoma und der Urin durch einen Katheter an der Wunde vorbeigeleitet werden. Die funktionellen Ergebnisse dieser Verfahren sind jedoch häufig wegen komplizierter Narbenbildungen, Strikturen oder Inkontinenz schlecht [1660], [1661], [1662].

Prokterektomie / Exenteration

Die Prokterektomie oder Exenteration ist den wenigen Fällen mit komplizierten Fisteln, die mit starken Schmerzen oder Inkontinenz oder unstillbaren Blutungen einhergehen, vorbehalten. Die Komplikationsrate liegt zwischen 15 % bis 80 % und die Mortalität bei 3 % bis 9 %. So droht bei kontinenzerhaltenden Operationen eine Anastomosensuffizienz und bei Verzicht auf eine Rekonstruktion die perineale Wundheilungsstörung [1660], [1661], [1662].

11.3 Zusammenfassung

Tabelle 80: Zusammenfassung der Empfehlungen und Statements - akute und späte radiogene Proktitis

akute radiogene Proktitis	
Prophylaxe	
Amifostinklysmen (> 1.000 mg in 40 ml wässriger Lösung) oder Amifostin (500 - 1.000 mg) subkutan oder Amifostin intravenös (500 mg) vor jeder Bestrahlung (OFF-LABEL)	können
implantierbare Abstandshalter vor der perkutanen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms (akute oder chronische Proktitis)	können
Lactobazillen per os (in Kombination mit Bifidobakterien) zur Verringerung des Durchfalls und des proktitischen Beschwerdebildes bei Strahlentherapie	können
Einsatz von Lochbrettern und Bauchlage bei der Verwendung der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT)	kann verzichtet werden
dezidierte Protokolle zur Harnblasenfüllung beim Einsatz der bildnavigierten Strahlentherapie	kann verzichtet werden
bildnavigierte, intensitätsmodulierte Strahlentherapie (akute oder chronische Proktitis)	sollte
Hydrokortisonschaum	sollte nicht
Butyrat rektal	sollte nicht
Epinephrin rektal	sollte nicht
hydrolytische Enzyme (Trypsin, Chymotrypsin, Papain), orales Curcumin,	sollten nicht

resistente Stärke (akute oder chronische Proktitis)	
Sucralfat-Klysmen und oral appliziertes Sucralfat	sollten nicht
aktive Aminosalicylate wie Mesalazin und Osalazin rektal	sollen nicht
orale Aminosalicylate zur Prophylaxe der Diarrhoe bei pelviner Strahlentherapie	sollen nicht
Misoprostolzäpfchen	sollen nicht
Soja Isoflavone gezielte Diät (Endpunkt Diarrhoen) (akute oder chronische radiogenen Proktitis)	keine ausreichende Evidenz, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen
Aloe vera rektal	Aufgrund der komplexen Zusammensetzung von Wirksubstanzen, der schwierigen Zubereitung und nur einer vorliegenden Studie ist keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz möglich.
Therapie	
Butyrat rektal	keine ausreichende Evidenz, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen
Aloe vera rektal	Aufgrund der komplexen Zusammensetzung von Wirksubstanzen, der schwierigen Zubereitung und nur einer vorliegenden Studie ist keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz möglich.
Qingre Buyi Sud (traditionelle chinesische Medizin)	Aufgrund der komplexen Anmischung von Wirksubstanzen ist keine Empfehlung für oder gegen die Therapie der akuten Proktitis möglich.

späte radiogene Proktitis	
<i>Prophylaxe</i>	
Beclometason-Dipropionat rektal (OFF-LABEL)	kann
Sucralfat-Klysmen und/oder Sucralfat oral	sollen nicht
Misoprostolzäpfchen	sollen nicht
<i>Therapie</i>	
Hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT)	kann
chirurgische Therapie bei Persistenz schwerer proktitischer Symptome nach Versagen ausreichend lang eingesetzter topischer medikamentöser und endoskopischer Verfahren oder bei nicht anders kontrollierbarem rektalem Blutverlust	kann
bei Persistenz der rektalen Blutungen ohne Anämie oder Beeinträchtigung der Lebensqualität	sollte eine Verlaufskontrolle ohne spezifische Therapie erfolgen, da die Blutungen häufig spontan sistieren (EK).
Metronidazol oral mit Ciprofloxacin oral und rektalen Wassereinläufen	sollte nicht vor dem Ausschöpfen lokaler medikamentöser und endoskopischer Maßnahmen und nur bei Vorliegen einer schweren Proktitis gegeben werden; potenziell schwerwiegendes chronisches Nebenwirkungsprofil von Ciprofloxacin
Argon-Plasma-Laser bei Persistenz Hb-wirksamer rektaler Blutungen trotz medikamentöser Therapie	soll
bei vorbestehender Antikoagulation	soll die Fortsetzung oder Dosisreduktion dieser Arzneimittel überprüft werden (EK)
bei rektalen Blutungen	sollen Darmfunktion und Stuhlkonsistenz optimiert werden (EK)

Metronidazol oral (Monotherapie)	keine ausreichende Evidenz, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen
Sucralfat rektal als Monotherapie oder in Kombination mit Glukokortikoiden oder nach Argon-Plasma-Koagulation	keine ausreichende Evidenz, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.
topisches Mesalazin zur Therapie der rektalen Blutung in Folge einer chronischen radiogenen Proktitis	keine ausreichende Evidenz, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen
topisches Ozon zur Therapie der rektalen Blutung in Folge einer chronischen radiogenen Proktitis	keine ausreichende Evidenz, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.
Butyrat topisch	keine ausreichende Evidenz, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.
Vitamin A mit oder ohne Pentoxifyllin, Pentoxifyllin alleine oder eine Kombination aus Vitamin E und C oral	keine ausreichende Evidenz, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.
topische Glukokortikoide	widersprüchliche Evidenz, sodass keine Empfehlung für oder gegen den Einsatz möglich ist.

11.4 Radiogene Enteropathie/ Enteritis

In vielen Studien zur supportiven Therapie vor-, während und nach erfolgter Strahlentherapie des Bauch- und Beckenraumes wird die Diarrhoe als eines von mehreren Symptomen einer Enteritis bzw. einer Proktitis definiert, neben Meteorismus, Darmkrämpfen, Schmerzen, rektalen Blutungen und Übelkeit. Während sich die Mehrheit der klinischen Studien zur Behandlung der radiogen induzierten Proktitis mit der Vermeidung und Therapie von rektalen Blutungen beschäftigt, definierten die meisten klinischen Studien zur Prophylaxe und Therapie der akuten wie chronischen Enteritis die Diarrhoe als relevanten, oftmals einzigen klinischen Endpunkt.

Aus diesem Grund fokussiert das nachfolgende Kapitel ebenfalls auf die Verhinderung oder erfolgreiche Behandlung der Diarrhoe als Zeichen der radiogenen Enteritis. Die Diarrhoe ist dosis- und volumenabhängig, weshalb grundsätzlich eine optimale Schonung von Dünn- und Dickdarm zu fordern ist, sei es mit einer kritischen Wahl des Zielvolumens, einer sinnvollen Begrenzung der Strahlendosen, oder dem Einsatz perfekter Bestrahlungstechniken und Therapieplanungen. Die Inzidenz und der Schweregrad der Diarrhoe können maßgeblich durch sequenzielle oder simultane Systemtherapien beeinflusst werden.

Die diesem Kapitel zugrunde liegenden Studien wurden unter dem Suchkriterium radiogene Diarrhoe bzw. radiogene Enteritis gefunden. Sie haben oft unterschiedlichste Kollektive von Patient*innen eingeschlossen, aber immer wurde das Symptom Diarrhoe bewertet.

11.4.1 Akute Enteropathie/ Enteritis- Prophylaxe der radiogenen Diarrhoe

11.4.1.1 Aktive Aminosalicylate (Sulfasalazin, Mesalazin, Olsalazin)

11.35	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Orale Aminosalicylate zur Prophylaxe der Diarrhoe bei pelviner Strahlentherapie sollen aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse nicht gegeben werden.	
Level of Evidence 1	[1557] , [1559] , [1663] , [1558] , [1664] , [1665]	
	Starker Konsens	

Zum Einsatz von aktiven Aminosalicylaten bzw. eines Prodrug in der Prävention der Radiotherapie-induzierten Diarrhoe bei Patient*innen mit Karzinomen im Beckenbereich wurden sechs randomisierte Studien gefunden und ausgewertet [\[1665\]](#), [\[1559\]](#), [\[1557\]](#), [\[1663\]](#), [\[1558\]](#), [\[1664\]](#). Die Studien schlossen insgesamt 489 Patient*innen ein. Die Radiotherapie erfolgte aufgrund von Karzinomen des Rektums, der Prostata, des Uterus, der Zervix und der Blase. Vier Studien wurden aufgrund teilweise fehlender Dokumentation [\[1663\]](#) bzw. der Verwendung eines zweifelhaften Placebos [\[1664\]](#) und geringer Patient*innenzahl [\[1559\]](#), [\[1558\]](#) mit dem Evidenzniveau 2 bewertet.

Die Studien kamen zu kontroversen Aussagen. Während die Studien der Gruppe von Kilic et al. eine signifikant geringere Inzidenz der Diarrhoe und insbesondere der Schweregrade 3 + 4 in der Interventionsgruppe beschrieb, kamen die anderen vier Arbeitsgruppen zum genauen Gegenteil, einer erhöhten Häufigkeit der Diarrhoe im Verumarm. Aus diesem Grund wurde die neueste der klinischen Studien nach einer Interimsauswertung von 87 eingeschlossenen Patient*innen vorzeitig beendet [\[1665\]](#).

11.4.1.2 Amifostin

11.36	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Zur Reduktion der Inzidenz, Intensität und Dauer von Durchfällen im Rahmen einer akuten radiogenen Enteritis kann die Applikation von Amifostin erwogen werden. Die Applikation erfolgt vor jeder Fraktion mit mindestens 340 mg/m² intravenös oder mit mindestens 500 mg absolut subkutan (OFF-LABEL).	
Level of Evidence 2	[1666] , [1667] , [1668]	
	Starker Konsens	

Amifostin

In einer randomisierten, nicht verblindeten, nicht placebokontrollierten Studie, (n = 205) bei der eine Beckenbestrahlung gegen die gleiche Beckenbestrahlung plus i.v. Amifostin in einer Dosierung von 340 mg/m² getestet wurde, traten akute Nebeneffekte am unteren Intestinaltrakt und der Blase im Amifostinarm signifikant seltener auf (akute Blasentoxizität in Woche 7 der Bestrahlung: 0/110 [0,0 %] vs. 32/95 [33,3 %], p = 0,003; akute Toxizität des unteren Gastrointestinaltraktes in Woche 7 der Bestrahlung: 0/110 [0,0 %] vs. 38/95 [40,0 %], p = 0,003). Späteffekte (mediane Beobachtungszeit 12 Monate) kamen in beiden Gruppen gleich häufig vor [\[1666\]](#). Das Ansprechen der Tumorerkrankung sechs Wochen nach Therapieende war in beiden Armen identisch. Amifostin führte bei zwei Personen zu moderater arterieller Hypotonie und bei einer Person zu moderater Übelkeit.

In einer randomisierten, nicht verblindeten, nicht placebokontrollierten Phase-II-Studie (n = 44), bei der eine Beckenbestrahlung gegen die gleiche Beckenbestrahlung plus 500 mg Amifostin s.c. verglichen wurde, traten endoskopisch und bioptisch gesicherte, akute, schwere, radiogene Colitiden seltener auf (6/21 [28,6 %] vs. 12/23 [52,2 %]) [\[1667\]](#). Bei 20 % der Amifostinpatient*innen traten Amifostin bedingte Nebeneffekte Grad 1 und 2 auf (lokales Erythem, Pruritus, Übelkeit und Erbrechen).

Gegensätzliches dazu beschreibt eine Studie von Liu 1992 [\[1668\]](#) (n = 98), in der ebenfalls randomisiert eine Gruppe mit Strahlentherapie bei Rektumkarzinom mit einer Gruppe Strahlentherapie unter Prophylaxe mit Amifostin (damals noch WR-2721) verglichen wurde. Hier zeigte sich in der Interventionsgruppe die Schleimhaut- und Hautreaktion in der akuten Phase zur Kontrolle nicht unterschiedlich, während in der Spätphase signifikante Gruppenunterschiede auftraten. So traten bei 5 von 37 Patient*innen der Kontrollgruppe, die noch die vollständige Nachbeobachtungszeit

erfuhren, moderate bis schwere radiogene Spätschäden auf, in der Gruppe mit Amifostin (n = 34) waren dagegen nur milde Spätschäden zu verzeichnen.

Zur gleichzeitigen rektalen Anwendung von Amifostin (siehe auch Prophylaxe der radiogenen Proktitis) liegen keine Daten vor.

11.4.1.3 Cholestyramin

11.37	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Eine Prophylaxe der radiogenen Diarrhoe mit Cholestyramin sollte nicht erfolgen.	
Level of Evidence 2	[1669]	
	Starker Konsens	

Cholestyramin ist als Medikament zur Behandlung der Hypercholesterinämie zugelassen und wirkt über die Bindung und Ausscheidung von Gallensäuren. Zum Einsatz von Cholestyramin in der Prävention der Radiotherapie-induzierten Diarrhoe wurde eine Studie gefunden, die die Ergebnisse von insgesamt 33 Patient*innen unter Radiotherapie mit Karzinomen des Uterus und der Prostata beschreibt [\[1669\]](#). Patient*innen, die zusätzlich zu einer fettarmen Diät Cholestyramin erhielten, litten signifikant seltener an einer Diarrhoe als Patient*innen der Placebogruppe (OR 0,10; 95 % KI: 0,01 - 1,00). Jedoch war die Häufigkeit der Nebenwirkungen (Nausea/Emesis, abdominelle Krämpfe) bei Patient*innen mit Cholestyramin signifikant erhöht (OR: 3,82; 95 % KI: 1,08 - 13,49).

11.4.1.4 Glutamin

11.38	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Eine Prophylaxe der radiogenen Diarrhoe mit Glutamin soll nicht erfolgen.	
Level of Evidence 1	[1670] , [1671]	
	Starker Konsens	

Zum Einsatz von Glutamin zur Prävention der Radiotherapie-induzierten Diarrhoe wurden zwei randomisierte Studien gefunden und ausgewertet, die insgesamt 198 Patient*innen unter Radiotherapie einschließen [\[1670\]](#), [\[1671\]](#). Aufgrund einer sehr hohen Heterogenität von $I^2 = 89\%$ konnten die Studien nicht gemeinsam ausgewertet werden. Eine Ursache könnte in der unterschiedlichen Dosierung und Applikation der

Studienmedikation liegen. Die Interventionsgruppe der Studie von Vidal-Casariago erhielt dreimal täglich jeweils 10 g Glutamin, während Patient*innen der Interventionsgruppe von Kozelsky et al. zweimal täglich 4 g Glutamin verabreicht wurde. In der Studie von Kozelsky et al. (n = 129) konnte die Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade (OR: 0,80; 95 % KI: 0,33 - 1,95) und insbesondere der Schweregrade 3 - 4 (OR: 0,13; 95 % KI: 0,47 - 2,70) nicht signifikant reduziert werden. In der Studie von Vidal-Casariago et al. war die Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade bei Patient*innen der Kontrollgruppe signifikant niedriger als bei Patient*innen der Interventionsgruppe (22,0 % vs. 55,9 %). Mit einer Nachbeobachtung von 12 Monaten bei 58 Patient*innen zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit und im Schweregrad der Diarrhoe [1671].

11.4.1.5 Octreotid-LAR

11.39	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Eine Prophylaxe der radiogenen Diarrhoe mit Octreotid-LAR soll nicht erfolgen.	
Level of Evidence 1	[1558], [1672]	
	Starker Konsens	

Zum präventiven Einsatz des langwirksamen Octreotids (Octreotid-LAR) bei Patient*innen mit zu erwartender Radiotherapie-induzierter Diarrhoe wurden zwei Studien gefunden und ausgewertet, die insgesamt 340 Patient*innen mit gynäkologischen Tumoren und Karzinomen des Rektums einschließen [1558], [1672]. Patient*innen der Studie von Zachariah et al. 2010 erhielten eine Radiochemotherapie, Patient*innen der Studie von Martenson et al. 2008 erhielten teilweise nur Radio- oder Radiochemotherapie. Bezüglich des primären Studienendpunktes, der Inzidenz der Diarrhoe Grad 3 und 4 hatte die Interventionsgruppe gegenüber der Placebogruppe keinen signifikanten Vorteil (OR: 0,86; 95 % KI: 0,52 - 1,42).

11.4.1.6 Probiotika

11.40	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Die Einnahme von Probiotika in Form von Lactobacillus acidophilus oder Bifidobakterium bifidum zur Prophylaxe der radiogenen Diarrhoe sollte erfolgen.	
Level of Evidence 1	[1593], [1673], [1674], [1675], [1676], [1677], [1678], [1679]	
	Starker Konsens	

Als eine relevante Ursache der radiogen-induzierten Enteritis wird eine Veränderung der Darmflora diskutiert, unter anderem mit einer Reduktion von *Lactobacillus* spp. und *Bifidobakterium* spp. [1680]. Aus diesem Grund wurden zahlreiche, randomisierte, placebokontrollierte und vielfach doppelblinde klinische Studien mit der oralen Gabe von Probiotika [1677], [1678] oder mit einer die Darmflora anregenden Nahrungsergänzung [1681], [1682] durchgeführt. Problematisch an den Studien sind die unterschiedlichen Tumorerkrankungen mit variablen Therapiekonzepten, die große Variation der probiotischen Therapien und die verschiedenen, zur Bewertung des Endpunktes verwendeten Evaluations- und Fragebögen. Aufgrund der großen Anzahl der Studien und der teilweise erheblichen Studiengröße (Delia P et al. 2007 [1673] mit bis zu 490 Patient*innen) sollte trotz der Inhomogenität eine Therapie mit den beiden häufigsten eingesetzten Präparaten (*Lactobacillus acidophilus*; *Bifidobakterium bifidum*) empfohlen werden. In den klinischen Studien führten die Therapien zu einer signifikant geringeren Stuhlfrequenz und zu einer besseren Lebensqualität der Patient*innen in den Verumarmen. In einigen der Studien gab es auch einen signifikant geringeren oder späteren Einsatz von Antidiarrhoika wie Loperamid [1593], [1683], [1673]. Zum Einsatz einer spezifischen, die Darmflora unterstützenden Ernährung ist aufgrund der geringen Studiengrößen (30 bzw. 38 Patient*innen) keine Empfehlung möglich [1681], [1682].

Bei Patient*innen mit entsprechendem Risikoprofil, insbesondere bei starker Immunsuppression, ist die Gabe von Probiotika aufgrund eines möglicherweise erhöhten Risikos einer Sepsis kritisch zu indizieren. Allerdings beruhen diese Aussagen lediglich auf Blutkulturen aus Einzelfallberichten, ohne Hinweise auf Therapie-assoziierte Todesfälle [453]. In keiner bislang publizierten Studie kam es unter der Therapie mit *Lactobacillus acidophilus* und/oder *Bifidobakterium bifidum* zu schwerwiegenden Nebenwirkungen.

11.4.1.7 Psyllium (Flohsamenschalen)

11.41	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Level of Evidence 2	Aufgrund mangelnder Evidenz ist eine Empfehlung für oder gegen die Einnahme von Psyllium (Flohsamenschalen) zur Prophylaxe der radiogenen Diarrhoe nicht möglich.	
	[1684]	
	Starker Konsens	

Psyllium (Flohsamenschalen) wird als pflanzliches Quellmittel zur Regulation der Darmtätigkeit bei Obstipation oder Diarrhoe eingesetzt. Zur Prävention der Radiotherapie-induzierten Diarrhoe mit Psyllium bei Patient*innen mit gynäkologischen Tumoren und Karzinomen der Prostata wurde eine Studie gefunden und ausgewertet [1684]. Die Studie schließt insgesamt 60 Patient*innen ein und wurde aufgrund mangelhafter Studiendurchführung (keine Verblindung, Verwendung einer nicht-validierten Skala, mangelhafte Darstellung der Intervention) mit dem Evidenzniveau 2 bewertet. Die Inzidenz der Diarrhoe aller Schweregrade ist bei

Patient*innen der Interventionsgruppe signifikant niedriger als bei Patient*innen der Kontrollgruppe (OR: 0,30; 95 % KI: 0,09 - 1,00). Aufgrund starker methodischer Mängel, die zu Zweifeln an der Validität der Ergebnisse geführt haben, ist keine Empfehlung möglich.

11.4.1.8 Glukokortikoide

11.42	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Level of Evidence 3	Aufgrund mangelnder Evidenz ist eine Empfehlung für oder gegen die Gabe von Triamcinolon i.m. zur Prophylaxe der radiogenen Diarrhoe nicht möglich.	
	[1685]	
	Starker Konsens	

Es existiert eine kleine (n = 28), nicht-randomisierte, nicht placebokontrollierte und nicht verblindete prospektive Untersuchung, in der eine Beckenbestrahlung vs. Beckenbestrahlung plus Triamcinolon getestet wurde. Im Triamcinolonarm traten signifikant weniger akute gastrointestinale Symptome auf. Aufgrund starker methodischer Mängel, die zu Zweifeln an der Validität der Ergebnisse geführt haben, ist keine Empfehlung möglich.

11.4.1.9 Smektit

11.43	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Eine Prophylaxe der radiogenen Diarrhoe mit Smektit soll nicht erfolgen.	
Level of Evidence 1	[1686]	
	Starker Konsens	

Zum Einsatz von Smektit zur Prävention der Radiotherapie induzierten Diarrhoe bei Patient*innen mit Bestrahlung des Abdomen- und Beckenbereiches wurde eine randomisierte Studie gefunden und ausgewertet, die insgesamt 176 Patient*innen einschließt [\[1686\]](#). Die Verabreichung von Smektit konnte das Auftreten der Diarrhoe in der Interventionsgruppe nicht signifikant verringern (OR: 1,03; 95 % KI: 0,56 - 1,88).

11.4.1.10 Sucralfat

11.44	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Eine Prophylaxe der radiogenen Diarrhoe mit Sucralfat soll nicht erfolgen.	
Level of Evidence 1	[1566] , [1569] , [1571] , [1570] , [1567] , [1687] , [1560]	
	Starker Konsens	

In zwei randomisierten Studien der Arbeitsgruppe von Henriksson et al. an 50 Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren und 70 Patienten mit Prostata- oder Harnblasenkarzinomen führte der orale Einsatz von Sucralfat zu einer signifikant besseren Verträglichkeit der Strahlentherapie, mit einer nahezu Halbierung der Durchfallrate, einem reduzierten Bedarf an Loperamid und einer geringeren Inzidenz von Übelkeit, Erbrechen und Gewichtsverlust [\[1566\]](#), [\[1569\]](#), [\[1571\]](#), [\[1570\]](#). Im Gegensatz dazu konnte eine große australische Studie [\[1567\]](#) an 338 Patienten keinen Nutzen für den oralen Einsatz von Sucralfat belegen: die Häufigkeit der Stuhlentleerungen war in beiden Armen identisch. Diese negativen Ergebnisse werden von zwei weiteren randomisierten Studien zum Einsatz von oralem Sucralfate an 123 [\[1560\]](#) bzw. 51 Patient*innen [\[1687\]](#) bestätigt. Die Studie von Martenson fand keinen Einfluss des Sucralfat auf die Diarrhoe, jedoch eine signifikante Zunahme anderer gastrointestinaler Beschwerden. In der Arbeitsgruppe von Hovdenak zeigte sich eine signifikante Steigerung der Durchfallrate durch den Einsatz von Sucralfat.

11.4.1.11 Intensive Ernährungsberatung und Ballaststoffreiche Diät

11.45	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Zur Prophylaxe einer Radiotherapie-induzierten Diarrhoe sollte eine Ernährungsberatung und -betreuung erfolgen.	
Level of Evidence 2	[1688] , [1689]	
	Starker Konsens	

11.46	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Zur Prophylaxe einer Radiotherapie-induzierten Diarrhoe sollte eine ballaststoffreiche Diät empfohlen werden.	
Level of Evidence 2	[1688] , [1689]	
	Starker Konsens	

Es existiert eine große (n = 166), randomisierte, 3-armige prospektive klinische Studie zum Einsatz von ballaststoffarmer versus regulärer versus ballaststoffreicher Ernährung unter pelviner Strahlentherapie [\[1688\]](#). Der verwendete spezifische Fragebogen zur Enteritis zeigte die geringsten Veränderungen im Stuhlverhalten und die beste Resorption von Eiweiß und Fetten im Arm mit der ballaststoffreichen Ernährung.

In einer aktuellen randomisierten Studie an 50 Patient*innen wurde der Effekt einer intensivierten Ernährungsberatung und -betreuung geprüft, die zu einer geringeren Entwicklung an Symptomen einer radiogenen Enteritis führte [\[1689\]](#).

11.4.2 Akute Enteropathie/ Enteritis - Therapie der Radiotherapie induzierten Diarrhoe

11.4.2.1 Loperamid

11.47	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Eine Therapie der Radiotherapie-induzierten Diarrhoe mit Loperamid sollte erfolgen.	
Level of Evidence 3	[1690]	
	Starker Konsens	

Loperamid ist ein lokal im Darm wirksames Opioid, welches zur Verlangsamung der Darmperistaltik und zu verminderter Sekretion beiträgt. Zur Therapie der Radiotherapie-induzierten Diarrhoe mit Loperamid wurde eine randomisierte Cross-over-Studie gefunden und ausgewertet, die insgesamt 18 Patient*innen mit Karzinomen des Urogenitalsystems einschließt [\[1690\]](#). Die Patient*innen erhielten während des Bestrahlungszeitraums zunächst für 14 Tage 2 x täglich 3 mg Loperamid und anschließend, nach einer 14-tägigen Wash-out Phase, ein Placebo nach demselben Schema. Als Endpunkt wurde die mittlere Stuhlfrequenz im Zeitraum von drei Tagen erfasst. Aufgrund der sehr geringen Patient*innenzahl und dem

Design wurde die Studie mit dem Evidenzniveau 3 bewertet. Die mittlere Stuhlfrequenz innerhalb von drei Tagen war zum Zeitraum der Loperamid-Gabe signifikant geringer als zum Zeitpunkt der Gabe des Placebos (5 Tage [1 - 10 Tage] vs. 7 Tage [2 - 14] OR: -2,25; 95 % KI: -4,26 - 0,24). Loperamid ist als Standardtherapie jeglicher Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe etabliert, eine nachteilige Wirkung in der Strahlentherapie ist nicht bekannt.

Anmerkung: In der Drug Safety Mail 2016 - 19 der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft vom 8.6.2016 wird vor schwerwiegenden kardialen Ereignissen/ Herzrhythmusstörungen bei Einnahme von Loperamid in höheren Dosierungen als empfohlen, gewarnt z. B. im Zusammenhang mit Fehlgebrauch oder Missbrauch. Dabei trat die Mehrzahl der berichteten kardialen Ereignisse bei Personen auf, die bewusst hohe Dosen von Loperamid eingenommen haben, entweder gegen Entzugssymptome eines Opioidmissbrauchs oder um ein Euphoriegefühl zu induzieren. Bei anderweitig nicht erklärbaren kardialen Ereignissen wie QT-Verlängerung, Torsades de Pointes, anderen ventrikulären Arrhythmien, Synkopen oder Herzstillstand sollte die Einnahme von Loperamid als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden [1691].

11.4.2.2 Tinctura opii

11.48	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Therapieversagen von Loperamid sollte eine Therapie mit Tinctura opii erfolgen.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

Tinctura opii wird eingesetzt als Alternative zu Loperamid. Tinctura opii ist ein auf 1 % Morphin eingestellter alkoholischer Extrakt aus Rohopium und enthält neben Morphin weitere Alkaloide. Initial werden 2 - 3 x täglich 5 - 10 Tropfen appliziert. Eine Dosiserhöhung bis zur gewünschten Wirkung auf maximal 6 x tgl. 20 Tropfen ist möglich. Die Wirkung am Rezeptor ist ähnlich, aber nicht ganz identisch. Ein Wechsel von Loperamid zu Tinctura opii ist ein etabliertes Konzept. Bei welcher Dosis gewechselt werden sollte, ist jedoch unklar, und eigene Studien hierzu wurden nicht gefunden. Es gilt jedoch als sichere und sinnvolle second-line Therapie.

11.4.2.3 Octreotid

11.49	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei fehlendem Ansprechen auf Loperamid oder Tinctura opii kann eine Therapie mit Octreotid erfolgen. (OFF-LABEL)	
Level of Evidence 2	[1692]	
	Starker Konsens	

Das Somatostatin-Analogon Octreotid wird unter anderem zur Behandlung der Chemotherapie-induzierten Diarrhoe eingesetzt. Es wird subkutan verabreicht und wirkt über eine Verringerung der intestinalen Motilität sowie des Wasser- und Elektrolyttransportes [\[460\]](#). Zur Therapie der Radiotherapie-induzierten Diarrhoe mit Octreotid versus Diphenoxylat und Atropin wurde eine Studie gefunden und ausgewertet, die insgesamt 61 Patient*innen einschließt [\[1692\]](#). Die Studie wurde aufgrund fehlender Verblindung mit dem Evidenzniveau 2 bewertet. Patient*innen der Interventionsgruppe sprachen signifikant häufiger auf die Therapie mit Octreotid an (OR: 9,23; 95 % KI: 2,60 - 32,81) und hatten signifikant weniger häufig eine Therapieunterbrechung aufgrund einer Diarrhoe (OR: 0,19; 95 % KI: 0,06 - 0,61) als Patient*innen der Kontrollgruppe, denen Diphenoxylat und Atropin verabreicht wurde.

11.4.2.4 Glutamin

11.50	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Eine Therapie der akuten Enteritis mit Glutamin sollte nicht erfolgen.	
Level of Evidence 1	[1693]	
	Starker Konsens	

Die Behandlung der akuten, wie chronischen Enteritis mit Glutamin wurde in insgesamt 13 randomisierten, placebokontrollierten Studien geprüft. Es gab weder für den Schweregrad der Symptome noch die Häufigkeit der einzelnen Symptome der Enteritis (Diarrhoe, Stuhldrang, Darmkrämpfe) einen signifikanten Nutzen der Substanz.

11.5 Chronische Enteropathie/ Enteritis - Therapie der chronischen Diarrhoe

Für die Behandlung der chronischen Diarrhoe bzw. chronischer Darmbeschwerden nach Radiotherapie gilt grundsätzlich das gleiche Vorgehen wie für die der akuten Diarrhoe. Im Vordergrund steht eine symptomorientierte Therapie. Insbesondere muss auf Malabsorption und Zeichen von Nährstoffmangel geachtet und dementsprechend substituiert werden [\[1694\]](#).

Daten zu medikamentösen Therapien beschränken sich auf kleine Serien und erlauben keine Empfehlung für oder gegen eine Therapie.

11.5.1 Interdisziplinäre Zusammenarbeit, Einbindung der Gastroenterologie

Nach Meinung der beteiligten Fachexpert*innen hat sich gezeigt, dass die frühzeitige Einbindung der Gastroenterologie in die Betreuung der Patient*innen insgesamt den Verlauf und die Lebensqualität positiv beeinflusst.

11.5.2 Chirurgische Verfahren

11.5.2.1 Indikationen zum operativen Eingriff

11.51	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Ein operativer Eingriff bei höhergradiger chronischer radiogener Enteritis ist mit einer beträchtlichen Morbidität und einer erhöhten Mortalität verbunden, weshalb die Indikation zurückhaltend gestellt werden sollte. Ein chirurgischer Eingriff sollte nur in folgenden Notfallsituationen erfolgen: • höhergradige Darmstrikturen bis hin zum kompletten mechanischen Darmverschluss • Darmperforation mit begleitender Peritonitis • unkontrollierbare Blutungen	
Level of Evidence 5	[1695] , [1696] , [1697]	
	Starker Konsens	

Das Vorliegen einer höhergradigen chronischen radiogen bedingten Enteritis (im Dünn- wie im Dickdarm) mit höhergradigen Darmstrikturen bis hin zum kompletten mechanischen Darmverschluss bzw. Darmperforation mit begleitender Peritonitis bzw. unkontrollierbaren Blutungen erfordert ein chirurgisches Vorgehen.

Es muss beachtet werden, dass bei der chirurgischen Versorgung dieser Krankheitsbilder eine relevante Morbidität sowie Mortalität zu verzeichnen ist [\[1696\]](#), [\[1695\]](#). Bei Darmstrikturen bzw. einem mechanischen Darmverschluss stehen unterschiedliche chirurgische Verfahren zur Verfügung, die abhängig vom vorliegenden Befund eingesetzt werden. In Notfallsituationen bzw. nach erst kürzlich

erfolgter Bestrahlung ist ein umschriebenes chirurgisches Vorgehen im Sinne einer Ausschaltung des betroffenen Darmabschnitts mittels Anlage eines Enterostomas zu bevorzugen. Erst nach Rekompensation der Patientin/ des Patienten ist eine definitive chirurgische Versorgung mittels Resektion des betroffenen Darmabschnitts und evtl. Anastomosen-Anlage zu erwägen, wobei dies sehr zurückhaltend zu betrachten ist. Bei kompensierten Patient*innen bzw. länger zurückliegender Bestrahlung stehen folgende chirurgische Techniken zur Verfügung: Resektion des betroffenen Darmabschnitts und Anlage einer endständigen Enterostomas bzw. einer Anastomose oder Ausschaltung des betroffenen Darmabschnitts mittels Bypass bzw. Enterostoma. Bei Darmverschluss ohne sinnvolle Möglichkeit einer Resektion oder einer Bypass-Anlage (zum Beispiel bei ausgeprägter Peritonealkarzinose) kann eine perkutan angelegte Ablauf-Magen- bzw. Dünndarmsonde eine Alternative darstellen.

Bei Darmperforationen oder nicht konservativ kontrollierbaren Darmblutungen sollte immer die Resektion des perforierten bzw. blutenden Darmabschnitts erfolgen und in der Regel die Anlage eines Enterostomas gegenüber einer Anastomosierung bevorzugt werden. Ob im Verlauf eine definitive chirurgische Versorgung mit Wiederherstellung der Darmkontinuität anzustreben ist, kann nur individuell bzw. mit Zurückhaltung beurteilt werden. Eine Wiederherstellung der Darmkontinuität ist generell erst nach Abschluss der Strahlentherapie und bestmöglicher Rekonvaleszenz möglich. Ausnahmen können konservativ nicht beherrschbare Stomaverlustsyndrome mit Nierenversagen und Elektrolytentgleisungen darstellen.

11.6 Zusammenfassung

Tabelle 81: Zusammenfassung der Empfehlungen und Statements - Akute und chronische Enteropathie/ Enteritis

Akute Enteropathie/ Enteritis	
Prophylaxe	
Amifostin (vor jeder Fraktion mit mindestens 340 mg/m ² intravenös oder mit mindestens 500 mg absolut subkutan) (OFF-LABEL).	kann
Probiotika in Form von Lactobacillus acidophilus oder Bifidobakterium bifidum	sollte
Ernährungsberatung und -betreuung	sollte
ballaststoffreiche Diät	sollte
Cholestyramin	sollte nicht
Glutamin	soll nicht
Octreotid-LAR	soll nicht
Smektit	soll nicht
Sucralfat	soll nicht
Orale Aminosalicylate bei pelviner Strahlentherapie	sollen nicht
Psyllium (Flohsamenschalen)	Aufgrund mangelnder Evidenz ist eine Empfehlung für oder gegen die Einnahme nicht möglich.
Triamcinolon i.m.	Aufgrund mangelnder Evidenz ist eine Empfehlung für oder gegen die Gabe nicht möglich.
Therapie	

Akute Enteropathie/ Enteritis	
Octreotid (OFF-LABEL) (bei fehlendem Ansprechen auf Loperamid oder Tinctura opii)	kann
Loperamid	sollte
Tinctura opii (bei Therapieversagen von Loperamid)	sollte
Glutamin	sollte nicht
Chronische Enteropathie/ Enteritis	
Therapie	
Ein operativer Eingriff bei höhergradiger chronischer radiogener Enteritis ist mit einer beträchtlichen Morbidität und einer erhöhten Mortalität verbunden	sollte zurückhaltend gestellt werden
chirurgischer Eingriff nur in folgenden Notfallsituationen: • höhergradige Darmstrikturen bis hin zum komplettem mechanischen Darmverschluss • Darmperforation mit begleitender Peritonitis • unkontrollierbare Blutungen	sollte

11.7 Radiodermatitis

Die akute Radiodermatitis (RD) ist eine meist gering ausgeprägte unerwünschte Wirkung der Strahlentherapie, die den ganzen Körper einschließlich Kopfhaut betreffen kann. Sie kann bei Radiatio (RT) der Mamma, von Kopf-Hals-Tumoren, bei Bolus-Techniken und ungünstigen anatomischen Verhältnissen wie Hautfalten und hohem Körpergewicht bei Beckenbestrahlung verstärkt sein. Das klinische Bild besteht aus Erythem mit Überwärmung, Juckreiz, Brennen und Schmerz. Im weiteren Verlauf kann eine trockene Schuppung auftreten, oder es kann, insbesondere in den Hautfalten (Intertrigines), zu einer Blasenbildung und Erosion bis hin zur Ulzeration kommen. Hautpflege und spezifische Therapie verbessern das Wohlbefinden der Patient*innen unter Strahlentherapie, verhindern das Auftreten einer Strahlenreaktion an der Haut bzw. vermindern Stärke und Ausprägung der Radiodermatitis, sowie mildern die Symptome und Folgen bei Eintreten einer Radiodermatitis und bringen diese zur Abheilung. Es gibt eine Vielzahl von Pflegehinweisen zur Prophylaxe, sowie eine große Zahl von Behandlungsmöglichkeiten bei Eintreten einer Radiodermatitis. Entscheidend ist, dass die Patientin/ der Patient eindeutige und von Seiten der verschiedenen Fachdisziplinen innerhalb der behandelnden Institution gleichlautende Empfehlungen bekommt.

Methodische Aspekte

Zahlreiche Phase-II- und einige Phase-III-Studien wurden zur Prophylaxe und in geringerer Zahl zur Therapie der akuten Radiodermatitis durchgeführt. Dennoch kann aus methodischen Gründen nur über wenige Substanzen eine Aussage getroffen werden. Häufig wurde eine Substanz X im Vergleich zu einer Substanz Y, die als unwirksam oder als Standardtherapie eingestuft wurde, untersucht, anstatt gegen ein Placebo, das die Trägersubstanz enthält und identisch aussieht. Selten wurden alle folgenden Forderungen erfüllt: Prädefinition der Endpunkte in Bezug auf Zeitpunkt der Evaluation und auf untersuchten Schweregrad, Berücksichtigung der Interrater-Validität des klinischen Endpunktes Erythem/Radiodermatitis sowie die Anwendung objektiver Messverfahren, einfache oder doppelte Verblindung, Prüfung der Compliance und Kontrolle der Ko-Medikation sowie Berücksichtigung der Risikofaktoren wie Chemotherapie und Rauchen [1698]. Darüber hinaus bestehen oftmals Diskrepanzen zwischen ärztlichen Erhebungen und Einschätzungen der Patient*innen (z.B. hinsichtlich der Auswirkungen auf die Lebensqualität), die in Studien zudem nicht regelhaft erhoben oder berücksichtigt werden [1699]. Wenige Studien erfüllten die Kriterien einer Level of Evidence (LoE) 1-Studie, d.h. Intent-to-treat-Analyse, ausreichende Gruppengröße, Berücksichtigung der Ko-Faktoren, homogene Patient*innen- und Therapiecharakteristika bzw. Adjustierung für Imbalancen. Eine besondere Herausforderung ist die Unterscheidung von Prophylaxe und Therapie, wenn die untersuchte Substanz auch zur Therapie eingesetzt werden kann. Dies erfordert eine klare Definition des Endpunktes und der Maßnahmen beim Erreichen des Endpunktes.

11.7.1 Prophylaxe der Radiodermatitis (RD)

Basismaßnahmen

11.7.1.1 Waschen, Deodorantgebrauch und Creme/ Lotion

11.52	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Zur Prophylaxe der Radiodermatitis sollen Haut und Haare gewaschen werden (mit oder ohne Seifen mit einem leicht sauren, der Haut angepassten pH, sogenannte pH-neutrale Seife, Syndet).	
Level of Evidence 1	[1700] , [1701]	
	Starker Konsens	

11.53	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Die Haut soll mit pflegenden, z.B. harnstoffhaltigen Cremes ohne allergisierende Substanzen (z.B. Duftstoffe) gepflegt werden.	
	Starker Konsens	

11.54	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Deodorantgebrauch in der bestrahlten Region direkt vor Bestrahlung sollte erlaubt werden.	
Level of Evidence 2	[1702] , [1703] , [1704]	
	Starker Konsens	

11.55	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Das Auftragen einer Creme oder Lotion in der bestrahlten Region direkt vor Bestrahlung sollte erlaubt werden.	
Level of Evidence 1	[1702]	
	Starker Konsens	

Wesentliche Grundlage der Prophylaxe der Radiodermatitis ist die Reduktion des oberflächlichen Zellverlustes. Dies kann durch weite, nicht abschließende, nicht scheuernde, luftdurchlässige Kleidung unterstützt werden. Duschen und normales Waschen mit vorsichtigem Abtrocknen ist möglich und unbedenklich (s.u.). Dagegen wird auf langes, heißes Duschen, Vollbäder und Saunabesuche besser verzichtet. Mit Ausnahme von barrier films dürfen Pflaster nicht im Bestrahlungsfeld aufgeklebt werden. Dünne Applikation von Lotionen, Creme oder Deodorant ist auch vor der täglichen Bestrahlung akzeptabel (s.u.).

Pflege mit Basiscreme oder Lipolotion unter Zusatz von Harnstoff (2 - 5 %) ohne allergisierende Substanzen (Duftstoffe, pflanzliche Inhaltsstoffe) wird entsprechend allgemeingültiger dermatologischer Empfehlungen angeraten (good clinical practice).

Waschen, Deodorant, Hautpflege

Das früher häufig verhängte Waschverbot schränkt das Wohlbefinden der Patient*innen ein und verunsichert im sozialen Kontakt. In einer randomisierten Studie führte das Waschen der Haut mit oder ohne Seife nicht zu vermehrtem Erythem und reduzierte die feuchte Desquamation in Hautfalten [\[1700\]](#). Ebenso führte Haare waschen nicht zu verstärktem Erythem [\[1701\]](#). Anwendung finden Seifen mit einem leicht sauren, der Haut angepassten pH (sogenannte pH-neutrale Seife, Syndet).

Für die häufige Empfehlung, vor der Bestrahlung keine Cremes, Puder oder Lotionen auf die zu bestrahlende Haut aufzutragen, gibt es wenig Evidenz. Burch et al. [\[1702\]](#) untersuchten die Dosiserhöhung in der Haut nach Auftragen von (zum Teil metallhaltigen) Deodorants, Puder und Lotionen. Die absolute Dosiserhöhung im Hautniveau betrug für Deodorant durchschnittlich 1,7 % (5 x 5 cm-Feld) bzw. 0,9 % (25 x 25 cm-Feld) (maximal 2,4 % bzw. 0,9 %), für Lotionen durchschnittlich 2,4 % bzw. 0,5 % (maximal 5,4 % bzw. 1 %) und Puder maximal 0,3 % bzw. 0,2 %. In einer großen Phase-II-Studie sowie einer kleineren Nicht-Unterlegenheitsstudie bei Brustkrebspatientinnen konnte kein nachteiliger Effekt von aluminiumhaltigem Deodorantgebrauch nachgewiesen werden [\[1703\]](#), [\[1705\]](#). Die Patient*innen können ihre gewohnte Hautpflege fortführen, ohne eine verstärkte Hautreaktion befürchten zu müssen.

Topische Maßnahmen

11.7.1.2 Silbersulfadiazin-Creme

11.56	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Silbersulfadiazin-Creme 1 % sollte nicht zur Prophylaxe der Radiodermatitis angewendet werden.	
Level of Evidence 2	[1706]	
	Starker Konsens	

Silbersulfadiazin-Creme 1 % (SSD) konnte in einer randomisiert kontrollierten Studie mit 102 Patientinnen mit Radiatio bei Mammakarzinom die RD reduzieren. Der Total Score der Hautverletzung der Interventionsgruppe war signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrolle ($5,49 \pm 1,02$ versus $7,21 \pm 1,76$; $p < 0,001$) [\[1706\]](#). Zu berücksichtigen sind die Nebenwirkungen und Einschränkungen bei der Anwendung. Insbesondere kann es, da es sich um ein Sulfonamidpräparat handelt, zu schweren Hautreaktionen vom Typ des Stevens-Johnson-Syndroms und der toxisch epidermalen Nekrolyse kommen [\[1707\]](#).

11.7.1.3 Calendula-Creme

11.57	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad 0	Calendula-Creme kann zur Prophylaxe der Radiodermatitis eingesetzt werden. Die mögliche Auslösung einer Kontaktallergie ist zu berücksichtigen.	
Level of Evidence 1	[1708] , [1698] , [1709]	
	Starker Konsens	

Es liegen Ergebnisse von drei Studien vor. Sie untersuchten handelsübliche Cremes mit Calendula-Zusatz im Vergleich zu handelsüblichen anderen Pflegecremes [\[1708\]](#), [\[1698\]](#), [\[1709\]](#). Erstere Studie ($n = 254$) zeigte eine signifikante Reduktion des Grad 2-3 Erythems und des Schmerzes. In zwei weiteren Studien [\[1698\]](#), [\[1709\]](#) zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. Dies kann zum einen bedingt sein durch die große zeitliche Varianz des Messpunktes für die Radiodermatitis (5 - 17 Tage nach Radiatio) [\[1698\]](#) oder aufgrund eingeschränkter Aussagekraft wegen nicht erreichter Patientinnenzahl. [\[1709\]](#) Ein integrativer Review zur Themenstellung kommt daher zu einer vorsichtigen Empfehlung für die Anwendung von Calendula zum Hautschutz [\[1710\]](#). Bei topischer Anwendung von Calendula officinalis L. (Garten-Ringelblume)

muss das Potential dieser Substanz zur Auslösung einer Kontaktallergie berücksichtigt werden [\[1711\]](#).

11.7.1.4 Topische Glukokortikoide

11.58	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Topische Glukokortikoide sollten in Risikosituationen zur Prophylaxe der Radiodermatitis Grad 2/3 und der assoziierten Symptomatik eingesetzt werden. Zu den Risikofaktoren der Radiodermatitis gehören eine Hautdosis ≥ 50 Gy, Hautfalten, Adipositas, Rauchen.	
Level of Evidence 1	[1712] , [1711] , [1713] , [1714] , [1715] , [1716] , [1717] , [1718] , [1719] , [1720] , [1721] , [1722] , [1723] , [1724]	
	Starker Konsens	

Glukokortikoide von mittlerer bis hoher Potenz

Das potente Glukokortikoid Mometasonfuroat als Creme-Formulierung reduziert Brennen und Juckreiz nach Angaben der Patient*innen (validierte Fragebögen) [\[1714\]](#). In einer kleineren Studie mit objektiver Messung des Erythems war der Schweregrad des Erythems reduziert [\[1712\]](#). Dies konnte in einer placebokontrollierten großen Phase-III-Studie (n = 176) nicht bestätigt werden, möglicherweise aus methodischen Gründen (nicht-standardisierte Beurteilung der Radiodermatitis, niedrige Zahl an G 2 oder 3 Radiodermatitis, Gruppenimbilanzen durch unterschiedliche Fraktionierung nicht ausgeschlossen) [\[1713\]](#). Die von Patient*innen angegebene Symptomatik Juckreiz, Brennen, Schmerz war signifikant geringer, wie in der Folgenanalyse dieser Studie mit Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs gezeigt [\[1718\]](#). In zwei Folgestudien bei Mammakarzinompatientinnen mit moderater Dosis und Kopf-Hals-Tumorpatient*innen mit hoher Dosis, reduzierte Mometasonfuroat die Rate an G 2 und G 3 RD [\[1719\]](#), [\[1720\]](#) und die Symptomatik [\[1719\]](#).

Glukokortikoide von niedriger Potenz

In drei kleinen, randomisierten (mit einer Ausnahme: [\[1717\]](#)) verblindeten Studien wurden topische Glukokortikoide unterschiedlicher Potenz (Beclometason-Spray, Betamethason 0,1 % Creme und Methylprednisolon 0,1 % Creme) untersucht im Vergleich zu als unwirksam postulierten Substanzen, d.h. Dexpanthenol, Petrolatum, oder keine Behandlung [\[1716\]](#), [\[1717\]](#), [\[1715\]](#). Beclometason ergab widersprüchliche Ergebnisse: Beclometason-Spray konnte die feuchte Desquamation in der Hochrisikoregion Axilla reduzieren [\[1717\]](#). Die Aussagekraft der Studie wird jedoch durch die kleine Patientinnenzahl und das Fehlen einer Placebokontrolle eingeschränkt. Die Studie von Omidvari zu Betamethason ist wegen der heterogenen RT-Technik und RT-Dosis nicht aussagekräftig [\[1715\]](#). Eine randomisierte, offenkontrollierte Studie mit 150 Kopf-Hals-Tumor-Patient*innen zeigte eine signifikante Reduktion der RD $\geq$ G 2, aber nicht G 3 [\[1722\]](#). Dagegen zeigte eine ähnliche Studie mit 203 Kopf-Hals-Tumorpatient*innen die Reduktion der G 3, nicht aber der RD $\geq$ G 2 (primärer Endpunkt) [\[1724\]](#). Die doppelblind kontrollierte Studie an

202 Mammakarzinompatientinnen mit geringer RT-Dosis ergaben eine Reduktion aller Schweregrade der RD [\[1721\]](#).

Zusammenfassend reduzieren und verzögern topische Glukokortikoide, die Radiodermatitis und in wechselndem Ausmaß auch die Symptomatik wie Juckreiz und Brennen. Der Effekt ist bei mittel-hoch potenten Glukokortikoiden möglicherweise ausgeprägter, aber nicht gegeneinander untersucht. Die Substanzen Prednicarbat (Gesicht) und Mometasonfuroat (übriges Integument) besitzen ein günstiges Risikoprofil.

Während der Beobachtungsphase wurden in keiner der Studien die befürchteten unerwünschten Wirkungen einer länger andauernden Glukokortikoidtherapie beobachtet, jedoch sind die Nachbeobachtungszeiten für eine Beurteilung dieser Nebenwirkungen als zu kurz anzusehen.

11.7.1.5 Photobiomodulationstherapie (PBMT)

11.59	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Die Photobiomodulationstherapie (Low-Level-Laser-Therapie) kann zur Prophylaxe der Radiodermatitis angewendet werden.	
Level of Evidence 2	[1725] , [1726] , [1727] , [1728]	
	Starker Konsens	

Die Photobiomodulationstherapie (PBMT) oder Low-Level-Lasertherapie (LLLT) bedient sich der topischen Applikation von Licht aus dem roten oder Infrarot-nahen Spektrsbereich. Der Effekt der PBMT zur Vorbeugung der RD wurde in mehreren Studien untersucht. Robijns et al. untersuchten zuerst die Anwendung bei konventionell fraktionierter Brustbestrahlung im Rahmen des TRANSDERMIS-Trials [\[1725\]](#), [\[1726\]](#); in dieser doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie (n = 120) wurde der zusätzliche Effekt der PBMT (2 x pro Woche) additiv zur Standardtherapie mit einem hydroaktiven Kolloid-Gel untersucht. Es wurden signifikant weniger feuchte Desquamationen beobachtet (30 % versus 6,7 %, p = 0,004), auch waren die Lebensqualitätsendpunkte und objektive Messungen (Pigmentierung, Flüssigkeitsverlust) im Vergleich zur Kontrollbehandlung signifikant verbessert. Der LABRA-Trial untersuchte den Effekt der PBMT mit einer vergleichbaren Vorgehensweise wie im TRANSDERMIS-Trial auch bei der moderat hypofraktionierten Brustbestrahlung [\[1727\]](#): am ehesten aufgrund der geringen Fallzahl (n = 71) konnte in der ärztlichen RD-Beurteilung jedoch kein signifikanter Unterschied der RD Schweregrade nachgewiesen werden (p = 0,053). Im DERMISHEAD-Trial derselben belgischen Forschungsgruppe wurde demgegenüber bei Radiotherapie im HNO-Bereich eine signifikante Reduktion der RD-Grade 2 - 3 beobachtet (p = 0,002), was sich jedoch nicht in den Lebensqualitätsendpunkten widerspiegelte [\[1728\]](#). Aufgrund der suboptimalen Compliance und einer höheren Anzahl an Studienabbrüchen im Placebo-Arm war diese Studie allerdings zu klein (n = 28 im PMBT-Arm, n = 18 im Placebo-Arm).

11.7.1.6 Barrierschicht-bildende Film- und Folienverbände

11.7.1.6.1 Adjuvante Bestrahlung des Mammakarzinoms

11.60	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Einige Barrierschicht-bildende Film- und Folienverbände können zur Prophylaxe der Radiodermatitis im Rahmen adjuvanter Brustbestrahlungen angewendet werden.	
Level of Evidence 2	[1729] , [1730] , [1731] , [1732]	
	Starker Konsens	

Die Anwendung von Barrierschicht-bildenden Film- und Folienverbänden zielt darauf ab, das bestrahlte Integument vor physikalischen (Friktion, Mazeration, UV-Strahlung) und chemischen (Säuren/Laugen) Reizen zu schützen, die physiologische Hydratation der Haut zu erhalten und bakterielle (Super-)Infektionen zu vermeiden. Es sind selbsthaftende Folienverbände auf Polyurethan- oder Silikonbasis von solchen Produkten zu unterscheiden, die nach der Applikation einen Film auf der Haut bilden.

In der konventionellen (n = 56) und moderat hypofraktionierten (n = 74), adjuvanten Ganzbrustbestrahlung konnte mittels Hydrofilm Polyurethanfolie in zwei intrapatientinnen-randomisierten Studien (mediale und laterale Brusthälften wurden ab Behandlungsbeginn entweder mit Hydrofilm oder Urea 5 % Lotion behandelt) eine signifikante Reduktion (p < 0,001) der Prävalenz und des RD Schweregrades beobachtet werden [\[1729\]](#), [\[1732\]](#). Auch die subjektive Beschwerdeintensität war in beiden Studien signifikant vermindert. Neben den von Ärzt*innen und Patientinnen beurteilten RD Schweregraden und Symptomen wurden außerdem objektive Messverfahren (Spektrophotometrie) zur Erfassung des Erythems und der Pigmentierung ergänzt, die eine signifikant reduzierte Erythem- und Pigmentierungsintensität auswiesen. Potenzielle Nebenwirkungen durch nicht spannungsfrei aufgetragenen Hydrofilm (Hautrötungen im Randbereich des Films in 10,8 - 19,1 % bis zu Spannungsblasen in 0 - 6,5 % der Patientinnen) und allergische Reaktionen auf Acrylatklebstoff (5,2 - 8,1 % der Patientinnen) sind zu berücksichtigen.

Studien mit Film auf Silikonbasis bestätigen die prophylaktische Wirkung bei der Ganzbrustbestrahlung. Eine neuseeländische Gruppe mit 78 Brustkrebspatientinnen zeigte in einer intrapatientinnen-randomisierten Studie mit Mepitel Film® versus aqueous cream bei konventioneller und hypofraktionierter Ganzbrust- sowie Postmastektomiebestrahlung signifikant reduzierte RD Schweregrade [\[1731\]](#). Eine dänische, intrapatientinnen-randomisierte Studie [\[1730\]](#) reevaluierte mit Mepitel Film® in der adjuvanten Ganzbrust- (n = 63) und Postmastektomiebestrahlung (n = 16) gegenüber einer nicht-standardisierten Hautpflege analog der dänischen Leitlinien (hydratisierende Lotionen, tägliches Waschen und topische Glukokortikoide bei Juckreiz). Die verblindeten Beurteiler beobachteten signifikant verringerte RD Schweregrade nur bei den Patientinnen, die eine konventionelle Fraktionierung oder eine Postmastektomiebestrahlung erhalten hatten, nicht jedoch bei hypofraktioniert bestrahlten Patientinnen. Aufgrund der im Verhältnis geringen Rekrutierung von

Patientinnen, die eine Brustwandbestrahlung erhielten, und ebenso aufgrund der nicht einheitlichen Kontrollhautpflege (insbesondere mit Glukokortikoiden) sind die Ergebnisse jedoch kritisch zu hinterfragen.

11.61	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence 2	Für die Anwendung von sprühbarem Hautschutzfilm zur Prophylaxe der Radiodermatitis liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.	
	[1733] , [1734]	
	Starker Konsens	

11.62	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Langzeit-Hautschutz-Creme (3M Cavilon Durable Barrier Cream®) sollte nicht zur Prophylaxe der Radiodermatitis eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	[1734] , [1733]	
	Starker Konsens	

Neben selbsthaftenden Folienverbänden sind auch Daten zu Film-formenden Lösungen bzw. Cremes verfügbar. In einer offen kontrollierten Studie mit Seitenversuch wurde die Anwendung eines Sprühverbandes (No-Sting Film®) zur Prophylaxe der Radiodermatitis untersucht. Die Inzidenz und die Zeit bis zur Abheilung der feuchten Desquamation konnte reduziert werden [\[1733\]](#). Aufgrund der kleinen Patientinnenzahl und der multiplen Kofaktoren ist die Wirksamkeit jedoch nicht sicher beurteilbar. Aufbauend auf dieser Studie wurde von derselben Arbeitsgruppe eine größer angelegte, doppelblind randomisierte Studie mit einer anderen Produktformulierung (3M Cavilon Durable Barrier Cream®) initiiert, zu der 318 Patientinnen Daten beitrugen [\[1734\]](#). Es wurden im Vergleich mit Sorbolene® keine signifikanten Unterschiede der maximalen RD-Ausprägung beobachtet.

11.7.1.6.2 Definitive oder adjuvante Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren

11.63	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence 2	Für die Anwendung von Grenzschrift-bildenden Folienverbänden und/oder Flüssigkeiten zur Prophylaxe der Radiodermatitis bei Bestrahlungen im Kopf-Hals-Bereich liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.	
	[1735] , [1736] , [1737]	
	Starker Konsens	

Bei Radio(chemo)therapien im Kopf-Hals-Bereich ist die Datenlage zu Folien- und Filmverbänden in der RD-Prophylaxe weniger umfangreich und konsistent. In einer kleinen, randomisierten Studie mit 39 auswertbaren Patient*innen [\[1737\]](#), die eine definitive Radiochemotherapie beim Nasopharynxkarzinom erhielten, wurde Mepitel Film® mit Trolamin-Creme zur RD-Prophylaxe verglichen. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Schwere der RD um 30 % ($p < 0.001$), der Prävalenz von feuchter Desquamation (RTOG Grad 3) um 41 % (1 versus 3 Pat.). Zwar wurde der Mepitel Film® in dieser Studie von 80 % der Patient*innen gegenüber Trolamin präferiert, jedoch empfanden 41 % das Tragen des Filmverbandes als unangenehm und 31 % berichteten deutlichen Juckreiz. Die durch den Mepitel Film® verursachten Beschwerden wurden auch in der multizentrischen, deutschen RAREST-01-Studie berichtet und führten zum vorzeitigen Studienabbruch [\[1736\]](#): 46 % der Patient*innen konnten den Filmverband nicht dauerhaft tolerieren. Nach einer Interimsanalyse bei 57 Patient*innen zeigte die Anwendung des Filmverbandes keinen Vorteil gegenüber der Standardtherapie mit 2 - 5 % Urea und Mometasonfuorat Creme.

Eine einfach verblindete, randomisierte Studie mit 197 eingeschlossenen Patient*innen untersuchte ein Film-formendes Gel auf Silikonbasis, StrataXRT®, gegen Sorbolene® (10 % Glycerin) als Kontrolle [\[1735\]](#). Es zeigte sich eine signifikant reduzierte Ausprägung der RD zugunsten des experimentellen Arms. Zudem konnte die Zeit bis zum Auftreten einer RD Grad 3 um eine Woche verlängert werden. Demgegenüber konnten die von den Patient*innen berichteten, subjektiven Beschwerden in keiner abgefragten Instanz signifikant reduziert werden. Methodisch sind die fehlende Berichterstattung hinsichtlich der verwendeten Chemotherapie und eine fehlende Balancierung der angewendeten Bestrahlungstechniken dieser Industrie-finanzierten, einfach verblindeten Studie, Faktoren, die eine Beurteilung der Wirksamkeit nicht ermöglichen.

11.7.1.7 Silberhaltige Nylonverbände

11.64	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Level of Evidence 2	Prophylaktische silberhaltige Nylonverbände reduzieren im Vergleich zu einer Therapie mit Sulfadiazin-Creme den Schweregrad der Radiodermatitis am Perineum.	
	[1738] , [1739]	
	Starker Konsens	

Ein prophylaktischer silberhaltiger Verband (silver nylon dressing) konnte in einer kleinen Studie (n = 42) mit Analkarzinom- und Rektumkarzinompatient*innen, die ein hohes Radiodermatitisrisiko in der Perinealregion haben, den Schweregrad der Radiodermatitis im Vergleich zu Sulfadiazin Creme reduzieren. Die Wirksamkeit wird von der richtigen Applikation auf die Haut (angepasste Unterwäsche) bestimmt. Das bestätigte die Ergebnisse von Young et al., die bei 15 Patient*innen im Vergleich zur historischen Kontrolle einen Benefit durch silberhaltige Verbände zeigen konnten [\[1739\]](#).

11.7.1.8 Puder

11.65	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Puder sollte wegen austrocknender und verklebender Eigenschaften nicht zur Prophylaxe der Radiodermatitis angewandt werden.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

In einer sehr kleinen Studie (n = 12) wurde von Schreck et al. [\[1740\]](#) die Präferenz der Patient*innen von Creme- versus Puderpflege (rechte versus linke Halsseite) untersucht. Ein Unterschied wurde nicht gefunden. Eine Phase-III-Studie, die Aloe-Creme gegen Feuchtigkeitscreme und Puderpflege bei 248 Patientinnen mit Mammakarzinom prüfte, zeigte keinen Vorteil eines der drei Arme [\[1741\]](#).

11.7.1.9 Hyaluronsäure-Creme

11.66	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Hyaluronsäure-Creme sollte nicht zur Prophylaxe der Radiodermatitis eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	[1742] , [1743] , [1744]	
	Starker Konsens	

In einer größeren, placebokontrollierten Studie verzögerte Hyaluronsäure das Auftreten der Radiodermatitis Grad 2 um eine Woche [\[1742\]](#). Dagegen war in eine Phase-III-Studie, die Hyaluronsäure-Creme mit Petrolatum-Gel im Seitenversuch verglich, die Hyaluron-Creme in einer geplanten Interimsanalyse unterlegen, sodass die Studie vorzeitig abgebrochen wurde [\[1743\]](#). Auch eine kleine, intrapatient*innen randomisierte und placebokontrollierte Studie konnten keine Unterschiede durch die Anwendung eines Hyaluronprodukts bei der Häufigkeit oder Ausprägung der Radiodermatitis belegen [\[1744\]](#).

11.7.1.10 Weitere Substanzen

11.67	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Die topische Anwendung von • Trolamin (Biafine Emulsion*) oder • Aloe vera oder • Sucralfat sowie die orale Gabe von • Acetylsalicylsäure oder • Sucralfat sollen nicht zur Prophylaxe der Radiodermatitis erfolgen.	
Level of Evidence 1	[1745] , [1746] , [1747] , [1748] , [1749] , [1750] , [1751] , [1752] , [1753] , [1754] , [1708] , [1755] , [1756] , [1757] , [1758] , [1741] , [1759] , [1760]	
	Starker Konsens	

Trolamin

Trolamin (Biafine*) ist eine Öl-in-Wasser Emulsion. Sie enthält die Substanzen Paraffin, Stearinsäure, Monopalmistostearat von Ethylenglykol, Propylenglykol, Perhydrosqualen, Avocadoöl, Cetypalmitat, Trolamin- und Natriumalginat, Trolamin, Aromastoffe, Konservierungsmittel E217, E219, E202 und gereinigtes Wasser.

In einer offen kontrollierten Phase-III-Studie, die Trolamin (Biafine Emulsion[®]) mit der Standardtherapie des jeweiligen Prüfzentrums verglichen, wurden weder eine Reduktion des maximalen Schweregrades, noch der Zeit bis zum Auftreten, noch der Dauer der Radiodermatitis $\geq$ G 2 gefunden [1747]. In der Vergleichsgruppe erhielten 16 % keine Therapie, 31 % Aquaphor[®], 34 % Aloe vera-Gel und 19 % der Patientinnen eine sonstige Therapie. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam eine große Phase-III-Studie mit 506 Kopf-Hals-Tumor-Patient*innen, die ebenfalls Trolamin mit der Standardtherapie des Zentrums verglich [1750]. Diese Ergebnisse einer mangelnden Effektivität des Präparates Trolamin werden durch eine große Phase-III-Studie gestützt, in der Trolamin-Therapiegruppe sogar häufiger und stärker ausgeprägte Radiodermatitiden auftraten als in der Calendula-Creme-Gruppe [1708]. Auch eine Metaanalyse von sieben randomisierten Studien konnte keinen Nutzen von Trolamin zeigen [1758].

Aloe vera

Aloe vera-Gel (Fruit of the Earth[™]) besteht aus Aloe vera-Extrakt, Triethionalamin, (Triolamin) d-alpha Tocopherol (Vitamin E), Carbomer, EDTA, Methylparaben und Imdazolidinyl-Urea [1754].

Aloe vera-Gel (Fruit of the Earth[™]) wurde in drei kontrollierten Studien untersucht, versus Placebo oder keine Behandlung (194 Patientinnen, doppel- bzw. einfach-verblindet) [1757], versus keine Behandlung (70 Patient*innen, einfach verblindet) [1754] oder versus Basiscreme (aqueous cream) (208 Patientinnen, offen kontrolliert) [1749]. Für keinen der verschiedenen Endpunkte (Schweregrad, Zeit bis zum Auftreten der Radiodermatitis, Dauer der Radiodermatitis, Juckreiz, Schmerz, trockene Schuppung) konnte ein protektiver Effekt von Aloe vera Gel nachgewiesen werden. Trockene Schuppung und Schmerz traten sogar signifikant häufiger unter Aloe vera Gel auf als in der Kontrollgruppe [1749]. Eine weitere Studie einer anderen kommerziell erhältlichen Aloe vera-Lotion ist aus methodischen Gründen nicht aussagekräftig [1748]. Eine Phase-III-Studie, die Aloe-Creme gegen Feuchtigkeitscreme und Puderpflege bei 248 Patientinnen mit Mammakarzinom prüfte, zeigte keinen Vorteil eines der drei Arme [1741]. Auch eine Studie an 120 Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren konnte kein sicherer Vorteil von Aloe vera-Gel versus Placebo gezeigt werden [1759].

Sucralfat

Sucralfat ist ein Aluminiumsalz von Saccharosesulfat, das im Experiment regenerative Prozesse der Haut und die Wundheilung unterstützt, u.a. durch Erhöhung des Prostaglandins und des EGF (epidermal growth factors), sowie der Hemmung von γ -Interferon und Interleukin-2 [1752], [1760].

Drei kleine, prospektive Studien, in denen die Patient*innen einen Seitenversuch durchführten (jeweils eine Seite mit Substanz A oder B behandelt), untersuchten die topische Sucralfat-Therapie versus keine Therapie mit widersprüchlichen Ergebnissen [1752], [1760], [1746]. Eine große, einfach (unbehandelte Patient*innen) bzw. doppelt verblindete Studie, untersuchte Sucralfat-Creme versus keine Behandlung versus Basiscreme („aqueous cream“) in einer sorgfältig strukturierten Studie, die sich durch Berücksichtigung der Interobserver-Varianz und der Kofaktoren für den Endpunkt sowie eine Intention-to-treat-Analyse auszeichnet [1756]. Für den primären Endpunkt, maximaler Grad der Radiodermatitis in Woche 5, war die Sucralfat-Creme nicht überlegen, lediglich die trockene Schuppung war nach Sucralfat-Creme signifikant

geringer als nach Basiscreme („aqueous cream“) oder Verzicht auf jegliche Prophylaxe (mittlerer Grad 0,38 versus 0,45 versus 0,62 $p = 0,04$).

Auch Sucralfat per os scheint ineffektiv zu sein [\[1751\]](#).

Acetylsalicylsäure

In einer großen, placebokontrollierten, doppelblinden Studie wurde gezeigt, dass die Gabe von Acetylsalicylsäure über ein Jahr weder die Akut- noch die Spätreaktion der Radiodermatitis beeinflusst [\[1753\]](#).

11.68	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 2	Für die Anwendung von folgenden Substanzen zur Prophylaxe der Radiodermatitis liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen: topische Applikation • Beclometason Dipropionat-Spray • Curcumin • Dexpanthenol • Formula A* • MA 5065D (Xclair®) • RayGel® silymarinhaltige Creme • Thetacream® • Ureadin® • β-Sitosterol systemische Applikation • Beta-hydroxy-beta-methylbutyrat Arginin • Glutamin • Pentoxifyllin • Enzympräparate • Zink	
	[1761] , [1762] , [1763] , [1764] , [1765] , [1766] , [1767] , [1768] , [1740] , [1769] , [1770] , [1771] , [1772] , [1602] , [1773] , [1774] , [1775]	
	Starker Konsens	

In mehreren kleinen Studien wurden spezifische Substanzen zur topischen Prophylaxe geprüft. Für Curcumin [\[1770\]](#), Dexpanthenol [\[1763\]](#), MA 5065D (Xclair®) [\[1766\]](#), [\[1762\]](#), Thetacream® [\[1768\]](#), sowie RayGel® [\[1764\]](#) war eine Wirksamkeit nicht erkennbar. Ureadin® [\[1765\]](#), Formula A* (Opuntia ficus india, Olea europeae, Capparis spinosa) [\[1767\]](#), silymarinhaltige Creme [\[1761\]](#) reduzierte die Radiodermatitis. β -Sitosterol versus Trolamin ergab lediglich eine Reduktion des ausgeprägten

Juckreizes und Schmerzes (offen kontrolliert), jedoch keinen Unterschied in der Ausprägung der RD [1769].

Für alle diese Substanzen kann eine Wirksamkeit zurzeit weder angenommen noch ausgeschlossen werden, eine Aussage ist aufgrund der Studienlage nicht möglich. Zusätzlich enthalten viele dieser Präparate Substanzen mit allergisierendem Potential.

Weitere systemische Substanzen

Wobe-Mugos®, ein proteolytisches Enzympräparat, das Papain, Trypsin und Chymotrypsin enthält, wurde in zwei randomisierten Studien bei Kopf-Hals-Tumor-Patient*innen bzw. primärer Strahlentherapie von Zervixkarzinom-Patientinnen, sowie in einer doppelblinden placebokontrollierten kleinen Studie untersucht [1602], [1772], [1773]. Letztere Studie zeigte keinen Hinweis auf einen Nutzen des Präparates, in ersteren beiden Studien war die akute Radiodermatitis signifikant geringer ausgeprägt. Wegen der offenen Kontrollgruppe und nicht nachvollziehbarer Randomisation [1602], [1772], sowie der kleinen Patientinnenzahl [1773] kann die Wirksamkeit von Wobe-Mugos® nicht beurteilt werden.

Pentoxifyllin wurde zur Prophylaxe der akuten Radiodermatitis und der „Weichgewebsläsion“ (nach Dion et al. 1990 [1776]), die Mukositis, Teleangiektasie, Fibrose, Ulcus und Atrophie umfasst, eingesetzt [1771]. Die Weichgewebsläsion, nicht aber die akute Radiodermatitis war unter Pentoxifyllin signifikant geringer ausgeprägt. Auf Grund des komplexen Endpunktes und inkompletter Statistik ist eine Beurteilung der Wirksamkeit jedoch nicht möglich.

11.7.2 Therapie der akuten Radiodermatitis

Im Vergleich zur Prophylaxe der Akutreaktion sind nur wenige, überwiegend kleine Studien zur Therapie der Radiodermatitis durchgeführt worden. Sie sind methodisch besonders anspruchsvoll, da die Erstmanifestation der RD (und Beginn der Medikation) interindividuell sehr verschieden und die Rest-Bestrahlungszeit/-dosis ebenso unterschiedlich ist. Das gilt umso mehr, wenn verschiedene Entitäten (z.B. Mamma- und Kopf-Hals-Tumore) zusammengefasst werden. Die Endpunkte reichten von der Zeit zur Reduktion des RTOG Grad 3 auf 2 bis hin zur Zeit des ersten Wundverschlusses oder bis zur kompletten Abheilung.

11.7.2.1 Allgemeine Maßnahmen zur Therapie der akuten Radiodermatitis

11.69	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Die Therapie der mäßig ausgeprägten Radiodermatitis (Erythem, Juckreiz, Schmerz) soll symptomatisch mit kühlenden Maßnahmen erfolgen: • z.B. feuchte Umschläge mit nicht traumatisierenden Kompressen kurzzeitig (maximal 10 Minuten) • glukokortikoidhaltige Cremes	
	Starker Konsens	

11.7.2.2 Hyaluronsäurehaltige Creme

11.70	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Hyaluronsäurehaltige Creme soll nicht zur Therapie des Erythems der Radiodermatitis eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1	[1750]	
	Starker Konsens	

Für die Therapie der akuten Radiodermatitis, insbesondere der feuchten Desquamation existieren in den behandelnden Institutionen eine Vielzahl von Protokollen. Adstringierend und hautstabilisierend wirken natürliche (Schwarztee) oder synthetische Tannine/Gerbstoffe.

Bei Auftreten des Erythems wurde ein Schaumverband im Vergleich zu Basiscreme (aqueous cream) eingesetzt. Aus methodischen Gründen ist die Effektivität nicht beurteilbar [\[1777\]](#). Ein relevanter Einfluss des Verbandes auf die Dosisverteilung im Hautniveau konnte mit Phantommessung und klinischer Beobachtung ausgeschlossen werden.

Eine Öl-in-Wasser-Emulsion hatte keinen messbaren Effekt auf die Hauthydratation [\[1778\]](#). In einer großen, placebokontrollierten Phase-III-Studie mit objektiver Evaluation des Endpunktes Radiodermatitis und Erhebung der subjektiven Endpunkte Schmerz und Lebensqualität zeigte eine hyaluronsäurehaltige Creme gegenüber Placebo keine Reduktion des Erythems am Tag 30 nach Beginn der Intervention [\[1750\]](#).

11.7.3 Therapie des chronischen Radioderms und Ulcus

11.7.3.1 Allgemeine Maßnahmen zur Therapie der feuchten Desquamation und Strahlenulcus

11.71	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Die feuchte Desquamation sowie auch das chronische Strahlenulcus sollen nach den allgemeinen Regeln der Wundversorgung behandelt werden.	
Level of Evidence 2	[1777] , [1778] , [1750] , [1779] , [1780] , [1781] , [1782]	
	Starker Konsens	

siehe [S3 Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum“—Wundversorgung, AWMF Nr. 037/009](#)

11.7.3.2 Weitere topische Maßnahmen

11.72	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Level of Evidence 3	Für die Anwendung von folgenden Substanzen zur Therapie der Radiodermatitis liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen: • Honig-Gaze • Paraffin-Gaze • silberbeschichtete Wundauflage • Silbersulfadiazin-Creme • Sorbolen-Creme • Sucralfat-Creme	
	[1783] , [1784] , [1785]	
	Starker Konsens	

Sucralfat-Creme versus Sorbolen-Creme [\[1783\]](#), Honig-Gaze versus Paraffin-Gaze [\[1784\]](#) und silberbeschichtete Wundauflage (silver nylon dressing) versus Silbersulfadiazin-Creme [\[1785\]](#) wurden als Therapie der RD Grad 2 untersucht. Aus methodischen Gründen ist eine Wirksamkeit der Prüfsubstanzen weder nachweisbar noch auszuschließen.

Die Applikation differenter externer Substanzen (Wirkstoffe) beinhaltet gegenüber einer optimierten Lokalthherapie mit den oben angegebenen Mitteln die Gefahr der Hemmung der Wundheilungsvorgänge und der zusätzlichen Sensibilisierung gegen deren Inhaltsstoffe bzw. die Auslösung einer kontaktallergischen Reaktion. Deshalb ist auf einen gezielten und zeitlich befristeten Einsatz zu achten (z.B. Antiseptika bei Infektionsverdacht). (Schaum-) Verbände können während der Bestrahlung belassen werden, da ein relevanter Einfluss auf die Dosisverteilung im Hautniveau mittels Phantommessungen und klinischer Beobachtung ausgeschlossen werden konnte [\[1777\]](#).

Auf den Einsatz von Farbstoffen wird allgemein verzichtet, da sie nicht nach aktuellen Standards geprüft sind, toxikologisch relevante Verunreinigungen enthalten und lokal wundheilungshemmend und irritativ wirken [\[1786\]](#), [\[1787\]](#). So war Gentianaviolett als Beispiel nicht effektiver als ein trockener Wundverband laut Mak et al. 2000 (Phase-III) [\[1780\]](#).

Chronisches Radioderm

Das chronische Radioderm ist gekennzeichnet durch Trockenheit, Atrophie und verstärkte Verletzlichkeit der Haut, eventuell Teleangiektasenbildung. Eine Fibrosierung der Subcutis und des Bindegewebes manifestiert sich im Laufe von

Jahren nach Therapie. Zur Therapie der Fibrose siehe Kapitel „Bindegewebe und Knochen“.

Die Therapie ist symptomatisch:

- Vermeiden von mechanischer Reizung und Sonnenexposition,
- Pflege mit rückfettenden und hautschützenden Cremes (z.B. Basiscreme, eventuell unter Zusatz von Harnstoff).
- bei Juckreiz z.B. harnstoffhaltige/ polidocanolhaltige Cremes und ggf. glukokortikoidhaltige Cremes für kurze Zeit oder als Intervalltherapie.

Ulcus und Fistel

Das chronische Ulcus und die Fistelbildung sind seltene, aber gravierende Folgen der Strahlentherapie. Interferon α , hyperbarer Sauerstoff (HBO) und Lasertherapie wurden eingesetzt. Aufgrund der Seltenheit dieser Komplikation gibt es lediglich Fallberichte, kontrollierte Studien fehlen. Da die beschriebenen Patient*innen entweder über viele Jahre bestehende Hautläsionen hatten oder die Läsionen frustan vorbehandelt wurden, ist eine Wirksamkeit der eingesetzten Methoden wahrscheinlich, wenn auch nicht beweisbar.

Basismaßnahmen

Die Empfehlungen folgen der good clinical practice chirurgischer/dermatologischer Wundversorgung:

- lokale antiseptische Maßnahmen und Wundauflagen entsprechend der Prinzipien der allgemeinen Wundversorgung s.o.
- konsequente antibiotische Therapie möglicher Superinfektion der Wunde
- vorsichtiges Debridement der nekrotischen Areale
- MRT-Diagnostik zur Differenzierung der Nekrose
- suffiziente Schmerztherapie

11.7.3.3 Spezifische Interventionen: Photobiomodulationstherapie (PBMT)

11.73	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Zur Therapie radiogener Hautulzera kann die Photobiomodulationstherapie (Low-Level-Lasertherapie) in Einzelfällen erwogen werden.	
Level of Evidence 3	[1788] , [1789] , [1790] , [1791]	
	Starker Konsens	

Die Photobiomodulationstherapie (PBM) oder Low-Level-Lasertherapie (LLL) wird in der Dermatologie für verschiedene Indikationen, z.B. chronische venöse Ulzera, eingesetzt. Die Effektivität wird kontrovers beurteilt. In einer systematischen Metaanalyse der Literatur und zwei ausführlichen Literaturrecherchen (allerdings ohne Methodenreport) wurden die Studien der letzten 30 Jahre (kleinere Phase-II-Studien,

zum Teil placebokontrollierte klinische Studien und in vivo-Experimente) gewertet [1788], [1789], [1791]. Die Metaanalyse differenzierte nicht zwischen experimentellen Studien, die für Nager im Gegensatz zu Schweinen (dem Menschen ähnlicher) positive Effekte der Lasertherapie beschrieben, und klinischen Studien. Das erklärt wahrscheinlich, dass PBMT in dieser Analyse die Rate an Wundheilung erhöht und die Dauer bis zur Wundheilung verkürzt [1788]. In den Literaturübersichten werden die klinischen Studien kritisch gewertet. Neun von zwölf überwiegend kleinen Phase-II-Studien und insbesondere zwei aktuelle, placebokontrollierte, einfach oder doppelblinde Studien, konnten keinen Effekt der PBMT auf die Wundheilung nachweisen [1791].

Ein Fallbericht beschreibt die Abheilung jahrelang bestehender radiogener Ulzera in drei Fällen [1790].

11.8 Osteoradionekrose (ORN)

Radiogene unerwünschte Wirkungen im Bereich des Knochens manifestieren sich als Osteoradionekrose (ORN) mit oder ohne Sequesterbildung, Schmerzen und Insuffizienzfraktur. Die ORN tritt nach Kopf-Hals-Tumor-Therapie bevorzugt in der Mandibula auf. Sie ist mit Einführung der intensitätsmodulierten Strahlentherapie weniger häufig geworden. Die Inzidenz wird mit 5 - 10 % angegeben [1792], [1793], [1794], [1795], [1796], [1795], [1797], [1795]

Die ORN wird definiert als Schleimhautdefekt mit freiliegendem Knochen, der nicht innerhalb von drei Monaten abheilt [1798]. Die Antiresorptiva-assoziierte Osteonekrose ist abzugrenzen [1403],
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007-091I_S3_Antiresorptiva-assoziierte-Kiefernekrosen-AR-ONJ_2018-12.pdf.

Die Osteoradionekrose außerhalb des Kiefers wird vor allem im Beckenring beobachtet, aber auch in Wirbelkörpern. Sie muss von einer ossären Metastasierung oder Insuffizienzfraktur anderer Genese differenziert werden [1799], [1800]. Die typische Lokalisation der Läsionen mit Beschränkung auf das Bestrahlungsfeld und fehlendem Weichteiltumor sowie die Magnetresonanztomographie tragen zur Differenzialdiagnose bei [1801], [1802].

Die Ereignisrate der radiogenen pelvinen Insuffizienzfraktur nach Therapie gynäkologischer Tumore wurde in einem systematischen Review der Jahre 1980-2020 mit Inzidenz von 9 % (95 % KI: 6,8 - 12,4 %) und 5 Jahres Inzidenz von 15 % (95 % KI: 7,5 - 25 %) angegeben [1803]. Eine prospektive Studie mit moderner Therapie des Rektumkarzinoms ergab eine 3 Jahres Inzidenz pelviner Insuffizienzfrakturen von 33 % (95 % KI: 24,9 - 42,3) nach präoperativer Radiochemotherapie versus 3,5 % (95 % KI: 1,3 - 5,6) bei Patient*innen ohne Radiochemotherapie [1804]. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt eine propensity matched-Fallkontrollstudie von 13.904 Patient*innen, die ein HR von 1,246 (95 % KI: 1,037 - 1,495; p = 0,019) nach adjuvanter Radiotherapie wegen Rektumkarzinoms zeigte [1805].

Die Osteoradionekrose bietet ein vielfältiges klinisches Bild und kann nach Monaten bis Jahren unter unspezifischen lokalen Maßnahmen abheilen. Dies erschwert die Beurteilung sinnvoller Interventionen in klinischen Studien.

Osteoradionekrose des Kiefers

Die häufigste Lokalisation der ORN ist die Mandibula

Mehrere Definitionen und Klassifikationen wurden entwickelt [\[1806\]](#), [\[1807\]](#), [\[1808\]](#). Sie beruhen auf dem Ausmaß der Läsion sowie der Therapiemaßnahmen und unterscheiden sich vor allem in der Art der berücksichtigten Therapie (operative Maßnahmen, konservative Maßnahmen, ggf. Pentoxifyllin/Tocopherol). Im Rahmen einer prospektiven Phase-II-Studie wurden die Klassifikationen verglichen. Die Klassifikation nach Notani erwies sich als die aktuell sinnvollste Klassifikation [\[1809\]](#).

Entsprechend der Definition der IORN muss der avitale Kieferknochen für 3 - 6 Monate frei liegen. Um differenzialdiagnostisch ein Rezidiv, eine Mukosaneekrose oder verzögerte Wundheilung nach chirurgischen Maßnahmen auszuschließen, ist bei Verdacht auf das Vorliegen einer ORN eine Biopsie indiziert [\[1798\]](#). Grundsätzlich muss zwischen umschriebenen Befunden und fortgeschrittenen Läsionen, insbesondere in Bezug auf die Therapie unterscheiden werden.

11.8.1 Prophylaxe der Osteoradionekrose im Kieferbereich

11.8.1.1 Mundhygiene, Zahnsanierung

11.74	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Zur Prophylaxe der Osteoradionekrose im Kopf-Hals-Bereich sollen folgende Maßnahmen durchgeführt werden: vor Strahlentherapie: • Zahnsanierung unter besonderen Kautelen nach Strahlentherapie: • Zahnsanierung unter besonderen Kautelen, • kaufunktionelle Rehabilitation mit maximaler Schleimhautschonung und Beachtung besonderer Maßnahmen bei zahnärztlichen/ Mund-Kiefer-chirurgischen Eingriffen • prä-/ peri- und poststrahlentherapeutisch sehr gute Mundhygiene	
Level of Evidence 5	[1810] , [1811]	
	Starker Konsens	

Zur Prophylaxe der ORN im Kopf-Hals-Bereich sind eine sehr gute Mundhygiene, Zahnsanierung unter besonderen Kautelen, kaufunktionelle Rehabilitation mit maximaler Schleimhautschonung und Beachtung besonderer Maßnahmen bei zahnärztlichen und Mund-Kiefer-Chirurgischen Maßnahmen nach Radiotherapie nötig [\[1812\]](#), [\[1813\]](#), [\[1814\]](#), [\[1815\]](#), [\[1816\]](#), [\[1817\]](#), [\[1818\]](#), [\[1819\]](#), [\[1810\]](#), [\[1811\]](#), [\[1820\]](#). Siehe hierzu auch die [Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Mund-Kiefer-Chirurgie/DEGRO zur periradiotherapeutischen Versorgung bei Kopf-Hals-Tumoren](#)[\[1821\]](#), sowie die [S2k-Leitlinie Infizierte Osteoradionekrose der Kiefer](#)[\[1798\]](#).

11.8.1.2 Perioperative hyperbare Sauerstofftherapie

11.75	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Wegen des niedrigen Risikos einer ORN und der möglichen Nebenwirkungen der HBO soll die HBO nicht prophylaktisch eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	[1822] , [1823] , [1824] , [1806] , [1793]	
	Starker Konsens	

Als prophylaktische Intervention wurde die hyperbare Sauerstofftherapie prä- und perioperativ zu dentalen Implantaten nach Strahlentherapie untersucht [\[1822\]](#), [\[1824\]](#). Eine Cochrane-Analyse beschreibt eine kontrollierte Studie [\[1806\]](#), die keine Aussage über Wirksamkeit bzw. Unwirksamkeit von HBO als prophylaktische Maßnahme ermöglicht [\[1823\]](#). Zu demselben Ergebnis kamen drei systematische Reviews [\[1825\]](#), [\[1826\]](#), [\[1827\]](#) und eine erneute Cochrane-Analyse [\[1828\]](#). Eine Phase-III-Studie zur Prophylaxe der ORN (offen, kontrolliert, randomisiert) wurde abgebrochen, da die Rate an ORN mit 5 % in der HBO und der Kontrollgruppe so niedrig war, dass ein Effekt der HBO nicht nachweisbar war und der Einsatz der HBO nicht gerechtfertigt erscheint [\[1793\]](#).

Die HBO kann erhebliche unerwünschte Wirkungen wie z. B. Ohr-Barotraumata, epileptische Anfälle und Myopie haben.

11.8.2 Therapie der Osteoradionekrose

11.8.2.1 Umschriebene Osteoradionekrosen im Kieferbereich

11.76	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Umschriebene Osteoradionekrosen im Kieferbereich können initial mit lokalen antiseptischen Maßnahmen und systemischer Antibiotikagabe behandelt werden.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

11.77	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei umschriebenen Osteoradionekrosen im Kieferbereich kann alternativ zur medikamentösen Therapie (siehe Empfehlung 11.76) eine begrenzte operative Therapie (orale systemische Antibiotika-Abschirmung, Lokalanästhesie, umschriebene Dekortikation / Nekrosektomie mit lokaler plastischer Deckung) vorgenommen werden.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

In unkomplizierten Fällen steht die symptomatische medikamentöse Schmerztherapie im Vordergrund, meist in Kombination mit lokalen antiseptischen Maßnahmen, intensiver Mundhygiene und ggf. systemischer Antibiotikagabe (good clinical practice). Das primäre Ziel der konservativen Therapie, die Schmerzfreiheit der Patient*innen, wird durch eine adäquate Schmerztherapie erreicht. Weiterhin gilt es einen Progress der Kiefernekrose zu vermeiden, was intensivierte Mundhygienemaßnahmen unabdingbar macht. Hierfür stehen lokale antiseptische Maßnahmen zur Verfügung. Zur Vermeidung einer weiteren Traumatisierung der Gingiva ist eine Prothesenkarenz sinnvoll und eine regelmäßige Anpassung von Prothesen mit insuffizientem Halt notwendig. Möglicherweise ist eine systemische Antibiotikagabe, entsprechend des Antibiogramms zusätzlich indiziert. Konservative Therapiemaßnahmen beschränken sich grundsätzlich auf umschriebene Befunde und Frühstadien der Kiefernekrose [\[1829\]](#), [\[1807\]](#), [\[1830\]](#), [\[1798\]](#).

11.8.2.2 Fortgeschrittene Osteoradionekrosen

11.78	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Fortschreitende oder fortgeschrittene Osteoradionekrosen im Kieferbereich sollen einer operativen Therapie zugeführt werden, insbesondere zur Vermeidung einer Mitbeteiligung des Nervus alveolaris inferior (Taubheit der Unterlippe) und / oder zur Vermeidung eines Kontinuitätsdefektes (pathologische Fraktur).	
	Starker Konsens	

Fortgeschrittene Osteoradionekrosen erfordern eine operative Therapie, damit Komplikationen, wie Sensibilitätsausfälle durch Nervenbeteiligung oder pathologische Frakturen verhindert werden können (good clinical practice). Durch die chirurgische Therapie der fortgeschrittenen Kiefernekrose konnten verschiedene Studien Wundheilungsraten von bis zu 91 % aufzeigen [\[1831\]](#), [\[1832\]](#), [\[1833\]](#), [\[1834\]](#). Außerdem empfiehlt die englischsprachige NICE-Guideline no.36 „Cancer of the upper aerodigestive tract: assessment and management in people aged 16 and older“ die chirurgische Therapie bei der Behandlung der IORN zu erwägen [\[1835\]](#).

11.8.2.3 Hyperbare Sauerstofftherapie

11.79	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Die hyperbare Sauerstofftherapie kann bei komplizierter/schwerwiegender Osteoradionekrose perioperativ zu einem resezierenden Eingriff eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	[1836] , [1837] , [1838] , [1808] , [1839] , [1840] , [1841] , [1842] , [1843]	
	Konsens	

HBO wurde systematisch nur für den Kopf-Hals-Bereich untersucht. Im Rahmen einer verblindeten placebokontrollierten, prospektiv randomisierten Studie erhielten Patient*innen mit leichter bis mäßiger Osteoradionekrose der Mandibula (nur 50 % der Patient*innen hatten freiliegenden Knochen) eine akzelerierte (2 x tägliche) HBO-Behandlung [\[1836\]](#). Die Studie wurde vorzeitig nach Einbringen von 68 von geplanten 222 Patient*innen abgebrochen, da ein Vorteil der HBO nicht erkennbar war. Die Aussagekraft ist stark eingeschränkt, sodass eine Beurteilung der HBO für Patient*innen mit gering ausgeprägter Osteoradionekrose nicht möglich ist.

In einer Folgestudie, randomisiert-offen kontrolliert, wurde die HBO perioperativ bei resektionspflichtiger ORN untersucht. Die Abheilungsrate war gegenüber der Beobachtungsgruppe mit 70 % vs. 51 %, OR 2,2 (95 % KI: 0,7 - 7,0) zwar erhöht, aber nicht signifikant ($p = 0,13$), möglicherweise wegen der niedrigen Zahl von auswertbaren Patient*innen [\[1842\]](#).

11.8.2.4 Pentoxifyllin/Tocopherol

11.80	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 4	Für die Anwendung von Pentoxifyllin und Tocopherol bei umschriebenen Osteoradionekrosen im Kieferbereich liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.	
	[1844] , [1845] , [1846]	
	Starker Konsens	

Eine nicht-kontrollierte Phase-II-Studie bei Patient*innen mit ORN der Mandibula zeigte eine Reduktion bei allen und eine völlige Remission der ORN bei 16 von 18 Patient*innen [\[1847\]](#), [\[1837\]](#). In einer retrospektiven Untersuchung einer anderen Arbeitsgruppe war der Effekt dieser Therapie nicht so ausgeprägt: 5 von 12 Patient*innen hatten eine Reduktion der ORN, fünf eine Stabilisierung und zwei eine progrediente ORN [\[1837\]](#), [\[1839\]](#) haben empirisch die Medikation um Clodronat zusammen mit Pentoxifyllin/Tocopherol Montag-Freitag und Prednisolon/Ciprofloxacin/Fluconazol Samstag und Sonntag erweitert (PENTOCLO-

Schema). Sie berichten eine Regression der Schleimhautnekrose/ Ausdehnung des freiliegenden Knochens der Mandibula von $92 \% \pm 4 \%$ bei 39/54 Patient*innen (15 Patient*innen erreichten die 1-Jahres-Untersuchung nicht). Die Arbeitsgruppe fand keinen Hinweis auf die Entstehung einer Bisphosphonat-assoziierten Kiefernekrose (ONJ), die zwar eine bekannte unerwünschte Wirkung von Amino-Bisphosphonaten ist, aber unter Clodronat eine Rarität darstellt [1848]. Dagegen fanden Patel et al. in einer retrospektiven Analyse von 169 Patient*innen einen negativen Effekt von Clodronat zusätzlich zu PENTO auf die Heilungsrate gering ausgeprägter ORN [1849]. Positive Ergebnisse wurden in weiteren Fallserien berichtet [1843], [1808], [1841], [1850], [1849]. Systematischen Reviews bestätigen, dass PENTO(CLO) den Verlauf der ORN günstig beeinflussen, aber die Wirksamkeit mangels placebokontrollierter Studien nicht beurteilt werden kann [1846], [1844], [1845], [1851].

11.9 Radiogene Mukositis

In der Mundhöhle finden sich viele Gewebe, deren Strahlenreaktion unterschiedlich verläuft und die - trotz vieler Interaktionen - getrennt betrachtet werden sollten. In diesem Abschnitt der Leitlinie wurden nur Maßnahmen aufgenommen, die sich auf die radiogene orale Mukositis (OM) beziehen, mit oder ohne simultane Systemtherapie. Einige Aspekte, wie zum Beispiel die Dokumentation oder Anamnese, sind ausführlich im Kapitel *Orale Mukositis durch systemische Tumorthherapie* ([Kapitel 7](#)) dargestellt und werden hier daher nicht erwähnt.

Radiogene orale Mukositis

Akut kommt es an der Schleimhaut durch die Depletion proliferativer Zellen zu einer Hypoplasie mit Ausdünnung der oberflächlichen Zellschicht, einhergehend mit Vasodilatation, die zu einer Rötung führt. Bei Progress geht diese in Ulzerationen über (Epitheliolysen). Die geschädigte Schleimhaut neigt zur Superinfektion. Die radiogene Mukositis ist schmerzhaft und führt zu einer verringerten Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme, die eine Exsikkose nach sich ziehen kann. Diese Effekte werden durch eine simultane Systemtherapie mit Chemotherapeutika oder Antikörpern verstärkt. Die akuten Veränderungen sind überwiegend reversibel. Zu den Spätfolgen zählen Teleangiektasien, Atrophie und Trockenheit der Schleimhaut, die auch abhängig ist vom Ausmaß der Speicheldrüsenschädigung. Die Mundschleimhaut ist ein typisches Gewebe für das Auftreten sogenannter consequential late effects (CLE), d.h. abhängig von der Akutreaktion finden sich auch Spätfolgen im Langzeitverlauf.

11.9.1 Prophylaxe der akuten Mukositis

11.9.1.1 Mundpflege bei allen Patient*innen

11.81	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Standardisierte Mundpflege zur Prophylaxe oraler Mukositis soll in allen Altersgruppen und bei allen Behandlungsarten mit einem Risiko für orale Mukositis erfolgen. Diese besteht aus: 1. Pflege durch die Patientin/ den Patienten • Mundspülung (= regelmäßige Mundbefeuchtung) • Pflege der Zähne mit einer weichen Zahnbürste • Reinigung der Zahnzwischenräume mit Zahnseide und/oder Interdentalbürstchen • Vermeidung von Noxen (alkohol- oder zuckerhaltige Lösungen, Tabak, scharfe und heiße Speisen, säurehaltige Lebensmittel) • fortlaufende Kontrolle auf Läsionen und Schmerzen 2. vorbeugende Maßnahmen durch die Zahnärztin/ den Zahnarzt 3. Fluoridierung zum Schutz der Zähne 4. engmaschige klinische Kontrolle und Beratung unter laufender Therapie	

11.81	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Level of Evidence 3	[1852] , [589] , [479] , [480] , [1853] , [1854] , [1855]	
	Starker Konsens	

Zu den allgemeinen Empfehlungen der „good clinical practice“ kann es keine Evidenz im Sinne randomisierter Studien geben, da man keiner Patientin und keinem Patienten diese Maßnahmen im Rahmen von Studien vorenthalten würde. Daher liegt hier - trotz geringer Evidenz - ein hoher Empfehlungsgrad und ein starker Konsens vor. Bezüglich der zahnärztlichen und kieferchirurgischen Maßnahmen liegen auch allgemeine Pflege-Maßnahmen vor (s.u.). Für den Zeitraum während und nach der Bestrahlung im Kopf-Hals-Bereich gibt es eine Stellungnahme der deutschen Fachgesellschaften (DEGRO, DGZMK, DGMKG), die die einzelnen Maßnahmen dieses interdisziplinären periradiotherapeutischen Managements beschreibt [\[1852\]](#). Sie finden sich in kurzer Form auch im Abschnitt radiogene Osteoradionekrose ([Kapitel 11.8](#)).

Diese allgemeinen Maßnahmen zur Mundpflege während Strahlentherapie werden in der Leitlinie der MASCC 2007 vom Expert*innenpanel wie folgt dargestellt:

- regelmäßige Mundpflege mit Zahnbürste, Zahnseide, milden Spüllösungen („bland rinses“) und Flüssigkeitszufuhr
- Verwendung einer weichen Zahnbürste, die regelmäßig ersetzt wird
- regelmäßiger Untersuchung und Beurteilung der Mundhöhle auch vor Therapiebeginn, Dokumentation der Mukositis und Erfassung von Schmerz in der Mundhöhle, Nutzung eines standardisierten Protokolls unter Einbeziehung der beteiligten Fachdisziplinen: Strahlentherapie, Onkologie, Zahnmedizin und Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, zur Mundpflege spezialisierte Pflegekraft
- topische Schmerztherapie bei beginnenden Schmerzen, ggf. systemische Schmerzbehandlung
- Die Fluoridierung soll bei vorhandener eigener Zahnhartsubstanz durchgeführt werden. Sie dient der Härtung dieser und kann damit den langfristigen Erhalt der eigenen Zähne fördern. Die vor Radiotherapie (RT) anzufertigenden Schienen* sollen vor der Nachtruhe mit wenigen Tropfen fluoridhaltigen Gels befüllt und dann für 10 min eingesetzt werden. Nach Entnahme soll nicht mehr gespült, nur ausgespuckt werden. Bei beginnender symptomatischer Mukositis brennt das Gel, weshalb ein zeitweises Aussetzen der Therapie erlaubt werden kann, sie sollte aber nach Mukosaregeneration wieder einsetzen und dann langfristig, im Grunde bis ans Lebensende der Zähne, fortgeführt werden.

*dünn, nicht mit den Schleimhautretraktoren zu verwechseln, die zwischen Metall in den Zähnen und Mundschleimhaut einen Abstand von 3 mm erzeugen und während der Bestrahlung getragen werden

Die MASCC-Leitlinie von 2019 fasst 17 neue Publikationen zur Frage „basic oral care“ zusammen und kommt zu dem Schluss, dass eine gründliche Mundpflege mit

Mundspülen sinnvoll zur Prävention der radiogenen OM ist, wobei die jeweiligen Zusammensetzungen der Mundspüllösungen variieren [480].

In der Update-Recherche fanden sich verschiedene Arbeiten, die diese Empfehlung zur Prophylaxe der radiogenen OM untermauern. Eine Beobachtungsstudie mit 61 Patient*innen [1853] bestätigt, dass mit Hilfe eines konsistent durchgeführten Prophylaxe-Programms die schwere OM später auftritt und schneller abheilt und Bestrahlungspausen vermieden werden können. Eine randomisierte Studie mit 91 Patient*innen [1855] verglich die Spülung mit Kochsalzlösung und zusätzlicher intensiver Anleitung der Patient*innen zur Mundpflege mit einem Standard-Pflegeprogramm; OM-assoziierte Lebensqualität (QoL) und OM spezifische Symptome waren nicht unterschiedlich, jedoch hatte die engmaschige Betreuung der Patient*innen Auswirkungen auf andere QoL-Bereiche.

In einer Phase-II-Studie [1854] wurden 124 Patient*innen mit RT (n = 37) bzw. Radiochemotherapie (n = 87) zwischen normaler Pflege und intensiver Pflege (Zahnschienen, Pilocarbin, topisches Glukokortikoid) randomisiert. Als primärer Endpunkt wurde die Inzidenz der schweren OM erfasst. Bei Patient*innen, die eine Strahlentherapie erhielten, stand die Intervention in signifikantem Zusammenhang mit einer verringerten Inzidenz für OM (p = 0,046). Dieser Effekt konnte bei Patient*innen, die eine simultane Radiochemotherapie erhielten, nicht repliziert werden.

11.9.1.2 Benzydamin

11.82	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Benzydamin (1,5 mg/ml, entspricht einer 0,15%igen Lösung) sollte bei alleiniger Strahlentherapie zur Prophylaxe der radiogenen oralen Mukositis eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	[589], [1856], [1857], [548], [1858]	
	Konsens	

11.83	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Benzydamin (1,5 mg/ml, entspricht einer 0,15%igen Lösung) kann bei Radiochemotherapie zur Prophylaxe der oralen Mukositis eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	[548], [1856], [1857], [589], [1858], [1859]	
	Starker Konsens	

Benzylamin-Hydrochlorid ist ein nicht-steroidales Medikament mit lokaler anti-inflammatorischer, analgetischer, betäubender und antimikrobieller Aktivität.

Zur Verfügung stehen Benzylamin-Mundspülgel 0,15 % und Benzylamin-Mundspüllösung 0,15 %, aber auch viskose Benzylaminhydrochlorid-Mundspüllösung 1,5 mg/ml mit Lidocainhydrochlorid und Dexpanthenol im Neuen Rezeptur-Formularium (NRF) 7.15.

Radiotherapie

Die Studien aus der MASCC-Leitlinie zum prophylaktischen Einsatz von Benzylamin bei RT zeigten ein vermindertes Auftreten und Schwere der OM, insbesondere bei Patient*innen, die ausschließlich RT mit einer Gesamtdosis von 50 - 60 Gy erhielten [1860], [1861], [1862], [1863]. Studien, mit höherer Strahlengesamtdosis und in Kombination mit Chemotherapie, zeigten eine positive Tendenz [1864], [1865], [1866], [1867], [1868]. Die Anwendung erfolgte als Mundspülung und wurde innerhalb der Studien 4- bis 8-mal täglich angewendet (15 ml, 2 min, Verdünnung erlaubt, von Beginn der RT bis zwei Wochen danach). Zu den häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen zählten Brennen und Taubheit der Schleimhaut sowie Geschmacksveränderungen [548].

Radiochemotherapie

In der doppelblinden, randomisierten Studie mit 51 Patient*innen [1857] zeigte sich ein Vorteil für die Benzylamin-Gruppe, allerdings waren sowohl die Gesamtdosis als auch der Anteil von Patient*innen mit simultaner Chemotherapie zwischen den Armen unterschiedlich, weshalb die Aussagekraft der Studie reduziert ist.

Rastogi et al. 2017 [1858] verglichen die Wirkung von Benzylamin vs. Kochsalz bei Patient*innen, die Radiotherapie oder Radiochemotherapie erhielten (n = 120). Während für die Patient*innen mit alleiniger Radiotherapie der Unterschied im Schweregrad der Mukositis zugunsten der Benzylamin-Gruppe signifikant war, gab es für die Patient*innen mit Radiochemotherapie diesbezüglich keinen Unterschied. In der Studie von Chitapanarux et al. von 2018 [1859] mit 60 Patient*innen unter Radiochemotherapie erreichte der Einsatz von Benzylamin einen signifikanten Vorteil bezüglich des Gesamtscores im Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS) über die gesamte Behandlungszeit im randomisierten Vergleich mit einer Natrium-Bikarbonat-Spülung.

Nach Bewertung aller Daten und im Hinblick auf ein günstiges Nebenwirkungsprofil schließen wir uns der schwachen Empfehlung der MASCC 2019 zur Anwendung von Benzylamin in der Prophylaxe der OM bei Radiochemotherapie an [548].

11.9.1.3 Zink, oral

Das essenzielle Spurenelement Zink ist u.a. für den Aufbau von Gewebe wichtig und wirkt als Antioxidans.

Wir verweisen an dieser Stelle auf die aktuelle [S3-Leitlinie Komplementärmedizin](#): „...Eine Zink-Supplementation kann zur Prävention der radiogenen Mukositis erwogen werden.“

Zink ist in Deutschland nicht verschreibungsfähig.

11.9.1.4 Glutamin, oral

11.84	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Glutamin oral kann zur Prophylaxe der radiogenen OM eingesetzt werden.*	
Level of Evidence 1	[1869] , [1870] , [1871] , [509] , [514] , [1872]	
	Starker Konsens	

*Dosierung: 3 x 3 g bis 3 x 10 g sind in Studien untersucht; Maximaldosis: 30 g/d.

Glutamin ist eine nicht essenzielle Aminosäure, die mengenmäßig im menschlichen Körper am häufigsten vorkommt und für Zellen mit hoher Umsatzrate einen Hauptenergieträger darstellt.

In der MASCC-Leitlinie von 2019 [\[514\]](#) werden zwei RCTs [\[1873\]](#), [\[1874\]](#) mit oralem Glutamin der Dosis von 10 – 30 g/d dargestellt, in beiden Studien kam es zu einer signifikanten Reduktion der OM unter Bestrahlung. Die MASCC empfiehlt orales Glutamin zur Prävention der radiogenen OM (Evidenzgrad II), weist jedoch darauf hin, dass unter Gabe parenteralen Glutamins eine höhere Mortalität bei Patient*innen mit Stammzelltransplantation verzeichnet wurde [\[429\]](#). Daher wird auch die parenterale Gabe von Glutamin nicht empfohlen (Evidenzgrad I). Für die topische Anwendung von Glutamin gibt es keine ausreichenden Daten, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu formulieren (ein RCT, [\[1875\]](#)).

Seit Publikation der MASCC-Leitlinie wurden weitere Studien und Metaanalysen publiziert, die im Folgenden dargestellt werden.

Eine Metaanalyse von 2021 berücksichtigte elf Studien (Alsubaie et al., 2021 [\[1872\]](#)), mit insgesamt 922 Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren und Radio- bzw. Radiochemotherapie, die Glutamin oral (zehn Studien, davon sechs Placebo kontrolliert) und Glutamin i.v. (eine Studie, Placebo kontrolliert) verabreicht bekamen. Die Inzidenz und das Auftreten der radiogenen OM jedes Schweregrades unterschieden sich nicht signifikant zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Glutamin reduzierte jedoch den Schweregrad der radiogenen OM ($p < 0,001$), ebenso die Dauer der OM des Schweregrades III und IV ($p = 0,008$). Patient*innen, die

Glutamin erhielten, benötigten seltener Opiode ($p = 0,04$), waren weniger oft auf nasogastrale Ernährung angewiesen ($p = 0,03$) und hatten seltener Therapieunterbrechungen ($p < 0,001$).

Tang et al. [510] differenzierten in der Metaanalyse von 2022 nicht zwischen Systemtherapie und Radio- bzw. Radiochemotherapie und kamen ebenfalls zu dem Schluss, dass Glutamin die Inzidenz und Schwere der OM signifikant mindert. Gleiches gilt für die Mehrheit der Studien in der Metaanalyse von de Meneses et al. (2020) [1870], bezogen auf Patient*innen unter Radiochemotherapie.

Glutamin ist nicht rezeptfähig; es ist im Handel frei erhältlich.

Tabelle 82: Metaanalysen zu Glutamin im Vergleich

	Tang et al. 2022 [510]	Alsubaie et al. 2021 [1872]	Yarom et al. 2019 (MASCC) [514]	de Meneses et al. 2019 [1870]
Anderson et al. 1998, CTx			x	
Cerchietti et al. 2006, RCTx	x	x		
Chattopadhyay et al. 2014, RCTx	x	x	x	
Choi et al. 2007, CTx	x		x	
Daniele et al. 2001, CTx	x			
Diwan et al. 2018, RT	x	x		
Huang et al. 2000, (topisch) RT	x	x	x	
Huang et al. 2019, RT	x	x		
Jebb et al. 1994, CTx	x		x	
Lopez-Vaquero et al. 2017, RCTx	x	x		x

	Tang et al. 2022 [510]	Alsubaie et al. 2021 [1872]	Yarom et al. 2019 (MASCC) [514]	de Meneses et al. 2019 [1870]
Nihei et al. 2018, CTx	x			
Pachon Ibanez et al. 2017, RT /RCTx		x		
Pathak et al. 2019, RCTx	x	x		
Pattanayak et al. 2016, RCTx		x		
Peterson et al. 2007, CTx	x		x	
Sarumathy et al. 2012, RT		x		
Sornsuvit et al. 2008, (parenteral) CTx			x	
Tanaka et al. 2015, CTx	x			x
Tsujimoto et al. 2015, RCTx	x	x	x	x
Widjaja et al. 2020, CTx	x			
CTx: Chemotherapie, RCTx: Radiochemotherapie, RT: Radiotherapie				

11.9.1.5 Honig

11.85	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Natürlicher Honig kann zur Prophylaxe der radiogenen oralen Mukositis eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1	[515] , [1876] , [1877] , [662] , [1878]	
	Starker Konsens	

11.86	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Manuka-Honig soll nicht zur Prophylaxe der radiogenen oralen Mukositis eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1	[515] , [1879] , [1880] , [1881] , [1882] , [1883] , [1884]	
	Starker Konsens	

In einem systematischen Review der Mukositis-Studiengruppe der MASCC/ISOO wird der Einsatz von Honig zur Prävention der radiogenen Mukositis nach Radio- bzw. Radiochemotherapie empfohlen (Evidenzgrad III). Honig kann dabei topisch aufgetragen als auch oral verabreicht werden [\[515\]](#). Dazu liegen aus den Jahren 2018 - 2021 Daten von fünf Metaanalysen vor, die insgesamt 21 Studien zusammenfassen [\[1876\]](#), [\[517\]](#), [\[515\]](#), [\[1878\]](#), [\[1877\]](#). In 15 der 21 Studien wurde ein natürlicher, bzw. lokal hergestellter Honig verwendet [\[1885\]](#), [\[1886\]](#), [\[1887\]](#), [\[1888\]](#), [\[1889\]](#), [\[1890\]](#), [\[1891\]](#), [\[1892\]](#), [\[1893\]](#), [\[1894\]](#), [\[1895\]](#), [\[1896\]](#), [\[1897\]](#), [\[1898\]](#), [\[1899\]](#). In der überwiegenden Zahl dieser Studien (14/15) wurde ein positiver Einfluss auf die OM nachgewiesen und es wurden weniger Behandlungsabbrüche verzeichnet.

Zu berücksichtigen bleibt jedoch die niedrigen Stichprobengrößen der eingeschlossenen Studien, da zum Teil sehr gemischte Patient*innenkollektiv, die fehlende Verblindung und die unterschiedliche Qualität, Menge und Verdünnung des eingesetzten Honigs.

Zu beachten ist, dass es sich bei Honig um ein Naturprodukt mit fehlender chemischer Definition handelt.

Manuka-Honig

Manuka-Honig wurde in sechs der 21 Studien erwähnt, die in den genannten Metaanalysen zusammengefasst wurden [\[1880\]](#), [\[1879\]](#), [\[1881\]](#), [\[1882\]](#), [\[1883\]](#),

[1884]. Fünf Studien zeigten keinen signifikanten Benefit in Bezug auf die radiogene OM. Außerdem wird eine schlechte Akzeptanz und Verträglichkeit berichtet.

11.9.1.6 Antibiotische oder antimykotische Mundspülungen

11.87	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Antibiotisch oder antimykotisch wirksame Mundspülungen sollen nicht in der Prophylaxe der radiogenen oralen Mukositis eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1	[589], [546], [480], [531], [1900], [1901]	
	Starker Konsens	

Antimikrobielle Therapie

In zahlreichen Studien, sowohl mit antibiotischen als auch antimykotischen Substanzen, konnte zu keinem Zeitpunkt eine Reduktion von Häufigkeit und Schweregrad der radiogenen Mukositis gezeigt werden [546]. Dies gilt auch für die handelsüblichen und bei Patient*innen verbreiteten Zubereitungen von Chlorhexidin.

In der MASCC-Leitlinie von 2019 wird dieses negative Statement zum Thema Chlorhexidin noch einmal verstärkt, wozu drei randomisierte Studien ([531], [1900], [1901]) zitiert werden, die alle keinen Vorteil zeigen konnten, in einem Fall ([1901]) jedoch deutliche Nebenwirkungen in Form von Brennen auf der Schleimhaut, Geschmacksveränderungen und Zahnverfärbung hatten [480].

11.9.1.7 Sucralfat

11.88	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Sucralfat soll nicht in der Prophylaxe der radiogenen oralen Mukositis eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	[546], [504], [1751], [1902], [1903], [1904], [1760], [1905], [1906], [1907], [1908]	
	Starker Konsens	

Sucralfat bildet in saurer Umgebung eine geleeartige Konsistenz und wird so zu einem Schutzfilm auf der Mukosa. Acht Studien ([1902], [1903], [1904], [1760], [1751], [1905], [1906], [1907]) untersuchten Sucralfat in der Prophylaxe der radiogenen OM, eine weitere ([1908]) berücksichtigte auch Patient*innen unter Radiochemotherapie. Innerhalb der Studien variierte die verabreichte Dosis stark. Sucralfat wurde als Mundspülung eingesetzt und in einzelnen Studien auch

geschluckt. Zusammenfassend zeigte sich weder ein Effekt auf die Schwere der Mukositis noch eine Reduktion der Schmerzen [\[546\]](#), [\[504\]](#).

11.9.1.8 Misoprostol Mundspülung

11.89	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Misoprostol Mundspülung soll nicht zur Prophylaxe der radiogenen oralen Mukositis angewendet werden.	
Level of Evidence 2	[548] , [1909] , [1910]	
	Starker Konsens	

Die Wirksamkeit von Misoprostol Mundspülung wurde in zwei ([\[1909\]](#), [\[1910\]](#)) randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studien bei Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren mit Radio- bzw. Radiochemotherapie untersucht [\[607\]](#), [\[548\]](#). Hanson et al. untersuchten Patient*innen, die nach der operativen Therapie bestrahlt wurden und stellten keinen positiven Effekt auf die radiogene OM fest [\[1909\]](#). Veness et al. evaluierten eine Misoprostol Mundspülung bei 83 Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren, die eine Radio- oder eine kombinierte Radiochemotherapie erhielten [\[1910\]](#). Die Inzidenz der OM konnte nicht reduziert werden, weiterhin gab es keinen Benefit bezüglich oropharyngealer oder oraler Schmerzen und des allgemeinen Wohlbefindens.

11.9.1.9 Kryotherapie

11.90	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Level of Evidence 3	Zur Anwendung von Kryotherapie in der Prophylaxe der radiogenen oralen Mukositis liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.	
	[494] , [489] , [1911]	
	Starker Konsens	

Bislang liegt für den Einsatz der Kryotherapie – also dem Lutschen von Eiswürfeln – zur Prophylaxe der radiogenen OM nur eine randomisierte Studie vor [\[1911\]](#) die keinen signifikanten Vorteil für das Lutschen von Eiswürfeln vor und nach einer Radiotherapiefraktion erbrachte [\[489\]](#).

11.9.1.10 Kurkuma / Curcumin

11.91	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Die Einnahme curcuminhaltiger Präparate soll nicht zur Prävention einer radiogenen oralen Mukositis angewendet werden.	
Level of Evidence 1	[1912] , [1913] , [1914]	
	Starker Konsens	

Dem pflanzlichen Polyphenol Curcumin, Hauptbestandteil des Kurkuma-Rhizoms, wird eine antioxidative und antiinflammatorische Wirkung zugesprochen; es wird zur Wundheilung eingesetzt.

Zur topischen Anwendung von Curcumin bei Strahlentherapie-assoziiierter OM verweisen wir auf die aktuelle [S3-Leitlinie Komplementärmedizin](#): „Es liegen keine ausreichenden Daten aus RCTs zur Wirksamkeit von Kurkuma bei topischer Applikation auf die Reduktion der strahlentherapieassoziierten Mukositis bei Kopf-Hals-Tumorpatienten vor. Es kann keine Empfehlung für oder gegen eine topische Anwendung von Kurkuma bei diesen Patienten gegeben werden.“

Zur systemischen, d.h. oralen Gabe von Curcuma liegen drei Studien vor, die entweder Nano-Curcumin [\[1912\]](#) oder Kurkuma-Extrakt (3 x 500 mg/d, [\[1913\]](#)) vs. Placebo oder 650 mg Kurkuma verstärkt mit 13 mg Piperin vs. Standardtherapie [\[1914\]](#) untersuchten. Alle Studien zeigen einen positiven Einfluss auf die Radio- bzw. Radiochemotherapie-induzierte OM. Allerdings sprechen tragende Gründe dagegen, da Curcumin mit anderen Medikamenten interagiert.

11.9.1.11 Gabapentin

11.92	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Gabapentin sollte nicht zur Prophylaxe von Schmerzen bei radiogener oraler Mukositis eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	[1915] , [1916]	
	Starker Konsens	

In der Update-Recherche wurden zwei RCTs identifiziert, die den prophylaktischen Einsatz von Gabapentin vs. Standard-Schmerztherapie oder Placebo und zusätzliche bedarfsadaptierte Medikation bei Patient*innen mit RCTx untersuchten [\[1915\]](#), [\[1916\]](#). In der Studie von Smith et al. 2020 war die prophylaktische Gabe von

Gabapentin (3x täglich 100 mg in Woche 1, titriert bis auf 3x täglich 900 mg in Woche 4) zusätzlich zur „standard-care“ im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einer signifikanten Reduktion von Schmerzen und neurosensorischen Symptomen assoziiert (n = 97) [1915]. Cook et al. verabreichten 600 mg Gabapentin 3 x täglich und konnten keine signifikante Besserung der OM in der Interventionsgruppe nachweisen. Die Verwendung von Opioiden war nicht reduziert und die Rate an Patient*innen, die sondenernährt werden mussten, war in der Gabapentin Gruppe signifikant höher [1916].

11.9.1.12 Photobiomodulations-Therapie (PBM) = Low-Level-Lasertherapie (LLL)

11.93	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Eine Prophylaxe der radiogenen oralen Mukositis mit Photobiomodulations-Therapie (PBM) und einem der gezeigten Schemata kann erfolgen; dies gilt für die intraorale Anwendung bei Radiotherapie und Radiochemotherapie.	
Level of Evidence 1	[1917], [1918], [1919], [1920], [1921], [590], [497], [1922], [1923], [1924], [1925], [1926], [1927]	
	Starker Konsens	

Die Therapie mit dem Low Level Laser (LLL) wurde zunächst so benannt, um sie von den anderen medizinisch eingesetzten Lasern zum Schneiden, Abladieren und Koagulieren zu unterscheiden. Seit einer Konferenz der Nordamerikanischen und der Weltorganisation für Lasertherapie (NAALT und WALT) im Jahr 2014 wird der Begriff Photobiomodulierende Therapie (PBM, oder PBMT) benutzt. Im Kommentar von Elad et al. (2018) [498] werden die Grundlagen übersichtlich beschrieben, eine ausführlichere Darstellung ist in der Publikation von Zecha et al. (2016) zu finden [501]. PBM wirkt schmerzlindernd, antiinflammatorisch und beschleunigt die Wundheilung. Auch wenn der Wirkmechanismus noch nicht vollständig geklärt ist, gibt es ausreichende Evidenz für zwei spezifische Wirkphasen im Gewebe: einerseits der direkte Effekt des Lichts auf biologische Moleküle, der sofort eintritt, und andererseits indirekte Wirkungen, die erst nach Stunden oder Tagen zum Tragen kommen. Nachgewiesen sind zwei Wirkmechanismen: ein intrazellulärer Weg, der über die Cytochrom C Oxidase abläuft und ein extrazellulärer Weg, der die Aktivierung von Transforming Growth Factor β (TGF- β) einschließt. PBM beeinflusst zahlreiche biologische Mediatoren wie Wachstumsfaktoren, antiinflammatorische Zytokine, pro-inflammatorische Zytokine, Hitzeschockproteine, Matrix-Metalloproteinase und small molecules. Diese sind Teil der Prozesse von Proliferation, Differenzierung, Zellüberleben und Tumorstadium. Von kritischer Bedeutung für das Erreichen der gewünschten Effekte ist die spezifische Auswahl der Parameter, da Niedrigdosis-PBM stimuliert, während Hochdosis-PBM inhibiert.

Unterschieden werden enorale Punktlaser und extraorale Flächenlaser. Bei enoralen Lasern werden mit einem Lichtpunkt von einigen Millimetern Durchmesser sechs bis neun Areale in der Mundhöhle behandelt. Daneben kommen extraorale Flächenlaser zum Einsatz. Es fehlen Daten über die tatsächliche Gleichwertigkeit zur intraoralen Anwendung sowie Langzeitdaten zum Einfluss auf die lokale Kontrolle. Um mögliche negative Auswirkungen auf das Tumorstadium zu vermeiden wird

immer die niedrigste nachgewiesene wirksame Energie benutzt und eine direkte Einwirkung der PBM auf den sichtbaren Tumor vermieden (nach Elad et al., 2018 [\[498\]](#))

Für Patient*innen mit HNO-Tumoren, die eine Radiotherapie erhalten, liegen vier positive Studien ([\[1919\]](#), [\[1928\]](#), [\[1929\]](#), [\[1926\]](#)) vor [\[497\]](#). Die prophylaktische Therapie wurde während der gesamten Behandlungszeit mit einer Wellenlänge von 632,8 nm durchgeführt. Der Endpunkt Reduktion der OM und eine damit verbundene Schmerzreduktion wurde erreicht. In der Studie von Arora et al. wurden allerdings extra- und intraorale Laseranwendungen zur Prävention der OM bei Patient*innen, die mit RT bei Kopf-Hals-Tumoren behandelt wurden, kombiniert [\[1929\]](#).

Im systematischen Review von Campos et al. (2020) [\[1923\]](#) bestätigte sich der Vorteil für die PBM sowohl für alleinige RT und die RCTx. Die Forest-Plots zeigen einen eindeutigen Vorteil für die PBM. Zusätzlich wurde eine Kosten-Nutzen-Analyse durchgeführt; bei Anwendung der PBM ergab sich unter den Bedingungen des amerikanischen Gesundheitssystems eine Kostenersparnis durch vermiedene Fälle schwerer Mukositis.

Im Jahr 2020 wurde ein RCT von Martins et al. veröffentlicht mit 48 Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren unter Therapie mit RT und RCTx. PBM wurde als effektiv in der Prävention und Kontrolle der schweren OM bestätigt [\[1925\]](#).

Bislang wird PBM nicht von den Krankenkassen erstattet.

Für die Durchführung der PBM bei alleiniger RT werden die in [Tabelle 83](#) dargestellten Parameter benannt [\[1919\]](#), [\[497\]](#).

Tabelle 83: Parameter zur Durchführung der PBM bei alleiniger RT (MASCC)

Wellenlänge (nm)	Leistungsdichte (mW/cm ²)	Zeit pro Punkt (sec)	Energiedichte (J/cm ²)	Punktgröße (cm ²)	Zahl Therapiepunkte	Dauer der Behandlung
632,8	24	125	3,0	1	12	RT-Serie

Für die Durchführung der PBM bei kombinierter RCTx werden die in [Tabelle 84](#) dargestellten Parameter beschrieben [\[1917\]](#), [\[497\]](#), [\[1930\]](#).

Tabelle 84: Parameter zur Durchführung der PBM bei RCTx (MASCC)

Wellenlänge (nm)	Leistungsdichte (mW/cm ²)	Zeit pro Punkt (sec)	Energiedichte (J/cm ²)	Punktgröße (cm ²)	Zahl Therapiepunkte	Dauer der Behandlung
660	417	10	4,2	0,24	72	RT-Serie
660	625	10	6,2	0,04	69	RT-Serie

11.9.1.13 Weitere Substanzen

11.94	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 3	Für folgende weitere Substanzen ist aufgrund fehlender oder widersprüchlicher Daten eine Empfehlung für oder gegen die Prophylaxe der radiogenen oralen Mukositis nicht möglich: • Amifostin • Bethanechol • Calcium-Phosphat (Caphosol) • CHIN (chinesische Kräuter-Lösung) • Cistus-Tee Spüllösung • Dentoxol® • D-Methionin • Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF) • Impact® oral • Kamille • Kefir • Manuka/Kanuka-Öl • Maulbeeren-Sirup • Melatonin • Mucosamin® • Payayor • Pentoxifyllin und Vitamin E • Platlet Gel Supernatant (PGS) • Pilocarpin • Plantago major (Breitwegerich) • Propolis • Speichelersatzmittel • Traumeel S® • Vitamin A • Vitamin D Gel • Zataria multiflora (ZM)	
	[511], [589], [1856], [546], [512], [513], [515], [514], [1931], [1932], [1933], [1934], [1935], [1936], [1937], [1938], [1939], [1940], [1941], [1942], [1943], [1944], [1945], [1946], [1947], [1948], [1949], [1950], [1951], [1952], [1953], [1954], [1631], [1955], [1868], [1956], [504], [1957] 3: Bezüglich der Zuordnung der Literatur verweisen wir auf die untenstehende Tabelle.	
	Starker Konsens	

Tabelle 85: Substanzen, für die eine Aussage bezüglich der Prophylaxe der radiogenen OM nicht möglich ist

Substanz	Kommentar
Aloe vera	Wir verweisen auf die S3-Leitlinie Komplementärmedizin .
Amifostin verschreibungspflichtiges Arzneimittel mit zytoprotektiver, chemo- und radioprotektiver Wirkung	Leitlinienadaption Nicolatou-Galitis et al. 2013 [1856] und Elad et al. 2020 [1631]: zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaption: <i>intravenös</i> • <u>Kopf-Hals Tumoren, RT</u>: Brizel et al. 2000 [1958], Karacetin et al. 2004 [1959], Veerasarn et al. 2006 [1960], Bourhis et al. 2000 [1961], Kouloulis et al. 2004 [1552] • <u>Kopf-Hals Tumoren, RCTx</u>: Buntzel et al. 1998 [1962], Buntzel et al. 1998 [1963], Antonadou et al. 2002 [1964], Vacha et al. 2003 [1965], Suntharalingam et al. 2004 [1966], Abitbol et al. 2005 [1967], Buentzel et al. 2006 [1968], Trog et al. 1999 [1969] <i>subkutan</i> • <u>Kopf-Hals-Tumoren, RT</u>: Koukourakis et al. 2000 [1970], Anné et al. 2007 [1971] • <u>Kopf-Hals-Tumoren, RCTx</u>: Haddad et al. 2009 [1972], Ozsahin et al. 2006 [1973], Law et al. 2007 [1974], Koukourakis et al. 2010 [1975] → widersprüchliche Datenlage
Bethanechol Parasympathikomimetika zur Therapie von Atonien, z.B. bei Blasenatonie	Leitlinienadaptation Jensen et al. 2013 [511] und Yarom et al. 2019 [515]: zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation:

Substanz	Kommentar
	Jham et al. 2009 [1976] : • 36 Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren und RT • Bethanechol vs. künstlicher Speichel • keine Verringerung der Prävalenz oder des Schweregrads der OM
Calcium-Phosphat (Caphosol) übersättigte Elektrolytlösung zur Befeuchtung der Schleimhäute	Kiprian et al. 2016 [1934]: • 50 Patient*innen mit RT bzw. RCTx bei Kopf-Hals-Tumoren • prophylaktisch Anwendung von Caphosol • nicht verblindetes Setting mit gematchten Kontrollen • mit Caphosol signifikant weniger schwere OM, weniger Dysphagie sowie Xerostomie Wong et al. 2017 [1955] : • RCT mit 215 Patient*innen unter RT bzw. RCTx • hohe Studienqualität (multizentrisch, doppelblind, gelungene Stratifikation) • randomisiert: Caphosol mit Standardpflege vs. Standardpflege allein • mäßiger Compliance zur gewünschten Anwendungshäufigkeit • kein Unterschied in der Inzidenz der OM III°/IV° Caphosol ist ein frei verkäufliches Medizinprodukt. → widersprüchliche Studienlage
CHIN (chinesische Kräuter-Lösung) traditionelles chinesisches Heilmittel, mit Rhabarber, Süßholz, Minze, Forsythie, Helmkraut, Glöckchentraube,	Wang et al. 2018 [1932]: • randomisierte Studie mit 70 Patient*innen unter RT bzw. RCTx ≥ 50 Gy • signifikant verminderte (mean over time) OM durch Verum-Spüllösung im Vergleich zu Spray mit rekombinantem humanem epidermalem Wachstumsfaktor (rhEGF) oral

Substanz	Kommentar
Pfingstrosenwurzel, Braunwurz Wurzel und Regenwurm	• signifikant geringere Schmerzen in der Mundhöhle Leitlinienadaption Lalla et al. 2014 [589], : • unzureichende und widersprüchliche Evidenz
Cistus-Tee Spüllösung Aufgussgetränk aus den Blättern und der Rinde der Zistrose (Cistus)	Ebert et al. 2021 [1931]: • 57 Patient*innen mit RT bzw. RCTx ≥ 60 Gy • randomisierte Studie: Mundspüllösung aus Zistrose-Tee (Cistus-Tee) vs. Salbeitee • kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz und Schwere der oralen Mukositis.
Dentoxol® wässrige Mundspüllösung bestehend aus gereinigtem Wasser, Xylitol, Natriumbikarbonat, Eugenol, Kampher, Parachlorphenol und Pfefferminzöl; regt die lokale Regeneration des Epithels durch Abtragung geschädigter Zellen an	Lalla et al. 2020 [1936]: • 108 Patient*innen mit RT • Phase-II-RCT: Spüllösung vs. Placebo • signifikant weniger schwere Mukositis zu verschiedenen Zeitpunkten in der Verum-Gruppe, aber nicht konsistent in allen Endpunkten
D-Methionin essenzielle schwefelhaltige Aminosäure, Bestandteil schwefelhaltiger Proteine	Hamstra et al. 2018 [1937]: • 60 Patient*innen mit RCTx • Phase-II-Studie • Dosierung von 100 mg/kg KG zweimal täglich p.o. vs. Placebo, vor bzw. nach der RT • reduzierte °III/°IV OM, nicht signifikant ($p = 0,058$)

Substanz	Kommentar
Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF) hier in der systemischen Anwendung und topisch als Mundspüllösung	Leitlinienadaptation Logan et al. 2020 [513]: zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: <i>systemisch</i> Hoffman et al. 2014 [1977] McAleese et al. 2006 [1978] - keine Wirksamkeit der systemischen GM-CSF Gabe zur Prophylaxe der RT-induzierten OM bei Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren Ryu et al. 2007 [1979]: - placebokontrollierte, randomisierte Studie - Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren unter RCTx - GM-CSF subkutan 250 mg/m² vs. Placebo 3 x /Woche - keine signifikante Verringerung des Schweregrads oder der Dauer der RT-induzierten OM <i>topisch</i> Sprinzl et al. 2001 [1980] zusätzliche Literatur: Dodd et al. 2022 [1938]: - doppelblinde randomisierte Studie - GM-CSF als Mundspülung bei 91 Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren; Kontrollgruppe: Soda/Salz-Lösung - beide Gruppen identisch bezüglich der Endpunkte OM, Schmerzen und Funktion

Substanz	Kommentar
	→ Die GM-CSF-Mundspüllösung ist mit höheren Kosten verbunden.
Impact® oral Trinknahrung, angereichert mit Vitaminen, Nährstoffen, Mineralstoffen und immunmodulierenden Substanzen wie Arginin, Omega-3-Fettsäuren und Nukleotiden	Boisselier et al. 2020 [1939]: • 180 Patient*innen unter RCTx • 3-mal täglich Impact® oral oder eine isokalorische Flüssigkeit ähnlicher Konsistenz in fertigen Päckchen • kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz und Schwere der OM
Kamille Mundspüllösung, zubereitet aus <i>Echter Kamille (Matricaria chamomilla L.)</i>, einer Heilpflanze, die insbesondere bei Entzündungen eingesetzt wird	Leitlinienadaptation Yarom et al. 2020 [515]: • prophylaktischer Einsatz bei CTx-induzierter OM zusätzliche Literatur: Lima et al. 2021 [1951]: Review zum Einsatz von Kamille bei oraler Mukositis • Braga et al. 2015 [621] • Dos Reis et al. 2016 [542] • Filder et al. 1996 [543] • Pourdeghatkar et al. 2017 [622] → Nutzen von Kamille bei RT bzw. RCTx nicht ausreichend bewiesen

Substanz	Kommentar
Kefir dickflüssiges Sauermilchprodukt, hergestellt durch Fermentation von Milch mit Hilfe von Milchsäurebakterien und Hefen	Leitlinienadaptation Saunders et al. 2013 [546] und Saunders et al. 2020 [504]: zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Topuz et al. 2008 [547]: • 37 Patient*innen mit Darmkrebs; Chemotherapie mit und ohne RT • Mundspülung mit Kefir vs. Salz-Spülung • kein Unterschied in der Inzidenz oder Schwere der OM
Manuka/Kanuka-Öl antibakterielle, antimykotische, entzündungshemmende und schmerzstillende Wirkung	Leitlinienadaptation Yarom et al. 2013 [512] und Yarom et al. 2020 [515]: zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Maddocks-Jennings et al. 2009 [1884]: • 19 Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren unter RT • Manuka-Kanuka-Öle (n = 6) vs. Wasserspülung (n = 6) vs. „normale Pflege“ (keine Spülung, n = 7) • positiver Effekt; Stichprobe zu klein
Maulbeeren-Sirup Die Frucht der Maulbeere ist reich an Vitamin C, Spurenelementen und Antioxidantien.	Demir et al. 2017 [1940]: • RCT mit 80 Patient*innen unter RT • Mundspüllösung mit Maulbeeren-Sirup • Inzidenz und Schweregrad der OM waren reduziert → weitere Studien erforderlich

Substanz	Kommentar
Melatonin in der Epiphyse gebildetes Hormon, steuert den Tag-Nacht-Rhythmus, antioxidative Wirkung	Onseng et al. 2017 [1941]: • RCT mit 39 Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren und RCTx • Melatonin-Mundspülung vs. Placebo • Verum-Gruppe: deutlich späterer Beginn der OM èStudiendesign mit deutlichen Schwächen Lozano et al. 2021 [1942]: • RCT mit 84 Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren und RCTx • topische Applikation von Melatonin Gel 3 % • primärer Endpunkt, Reduktion der OM, wurde nicht erreicht Elsabagh et al. 2020 [1952]: • RCT: 40 Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren und RT • „usual care“ + Melatonin 20 mg vs. „usual care“ • Trend zu weniger OM und weniger Schmerz → unzureichende Datenlage
Mucosamin® Mundspüllösung mit Hyaluronsäure und Aminosäuren, befeuchtet und schützt die Mundschleimhaut	Nasrollahi et al. 2021 [1943]: • RCT: 80 Patient*innen mit Plattenepithel-Karzinom der Mundhöhle, RT 60 Gy • Mucosamin®-Spray 4-mal täglich vs. Standardmedikation • signifikante Reduktion der OM-Schweregrade durch Mucosamin® → unzureichende Datenlage, weitere Studien bleiben abzuwarten
Payayor	Leitlinienadaptation Jensen et al. 2013 [511] und Yarom et al. 2020 [515]: zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation:

Substanz	Kommentar
<i>Clinacanthus nutans</i> , thailändisches Kraut, das bei Verbrennungen, Insektenstichen, Hautausschlägen, Herpes simplex und Herpes zoster Wunden und Varizella zoster Infektionen verwendet wird	Putwatana et al. 2009 [1868] : • 60 Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren unter RT • topisches Glycerin Payayor vs. Mundspülung mit Benzydaminhydrochlorid • verzögertes Auftreten der RT-induzierten OM durch Payayor
Pentoxifyllin und Vitamin E Pentoxifyllin ist ein Xanthin-Derivat und wird als Vasodilatans und Rheologikum eingesetzt. Vitamin E ist antioxidativ wirksam.	Sayed et al. 2019 [1944] : • 60 Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren und RT bzw. RCTx • Intervention: Pentoxifyllin plus Vitamin E, Kontrollgruppe ohne Medikation • signifikante Reduktion der OM erst nach Altersadjustierung darstellbar • Dauer der OM, Hospitalisierung, Therapiepausen signifikant verbessert → keine nachhaltige Beurteilung der Intervention möglich
Platlet Gel Supernatant (PGS) autologes Thrombozyten-Gel, gewonnen aus 50 ml Vollblut durch Zentrifugation, enthält Wirkstoffe zum Aufbau eines Fibrinnetzes, ist antibakteriell aktiv	Bonfili et al. 2017 [1945] : • 80 Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren unter RT • Intervention Platelet Gel Supernatant kombiniert mit intensivierter Pflege (n = 16) vs. die intensivierte Pflege allein (n = 64) • gematchte Kollektive, nicht randomisiert • Kontrollgruppe: höhere Inzidenz für OM der Schweregrade 3 - 4 • Interventionsgruppe: später auftretende Symptome der OM, höhere QoL → weitere Studien bleiben abzuwarten.
Pilocarpin Parasympathikomimetikum, hauptsächlich eingesetzt zur Therapie des Glaukoms	Scarantino, C et al. 2006 [1957] : • 245 Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren unter RT • Phase-II-RCT, Placebo kontrolliert

Substanz	Kommentar
	- kein positiver Effekt der Intervention nachweisbar Warde, P. et al. 2002 [1954]: 130 Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren unter RT - Phase-III-Studie: Pilocarpin v. Placebo - keine Unterschiede hinsichtlich der Ausprägung der OM
Plantago major (Breitwegerich) Heilpflanze, wirkt entzündungshemmend und fördert die Wundheilung	Soltani et al. 2020 [1946]: 46 Patient*innen mit RT bzw. RCTx (im Mittel 63 Gy, 7 Wochen) - RCT: Sirup aus Breitwegerich vs. Placebo-Sirup - signifikant weniger OM und Schmerzen in der Verum-Gruppe
Propolis von Bienen produziertes Harz mit antibakterieller, antiviraler und antifungaler Wirkung	Leitlinienadaptation Yarom et al. 2019 [515]: zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: - Javadzadeh Bolouri et al. 2015 [1981], → keine ausreichenden Daten vielversprechende Ergebnisse aus neueren Arbeiten: - Hamzah et al. 2022 [1953] - Eslami et al. 2016 [1949] - Dastan et al. 2020 [1950] - Münstedt et al. 2019 [517] → trotz positiver Tendenz ist keine Empfehlung möglich: - Propolis ist in der chemischen Zusammensetzung nicht definiert - potenziell allergen

Substanz	Kommentar
	nicht verordnungsfähig
Speichelersatzmittel als Gel, Spray oder Mundspüllösung, je nach Hersteller in unterschiedlicher Zusammensetzung erhältlich	Verweis: Kapitel 11.10 Einfluss auf die OM wurde in keiner Studie als Endpunkt untersucht
Traumeel S® homöopathisches Arzneimittel, Anwendung bei entzündlichen und degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates, erhältlich als Creme und in Tablettenform	Leitlinienadaptation Yarom et al. 2020 [515]: zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Steinmann, D et al. 2012 [1982]: 20 Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren Studie und RT bzw. RCTx - nicht wirksam zur Prophylaxe der OM
Vitamin A Vitamin A ist am Zellwachstum und an der Regeneration von Haut und Schleimhäuten beteiligt.	Leitlinienadaptation Yarom et al. 2013 [512] und Yarom et al. 2019 [514]: zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Mills et al. 1988 [1983]: - RCT: 20 Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren mit Radiochemotherapie - Supplementierung von Beta-Carotin reduziert die Ausprägung von oraler Mukositis → kleine Stickprobe, unzureichende und widersprüchliche Datenlage
Vitamin D Gel	Bakr et al. 2020 [1947]: 45 Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren unter RT bzw. RCTx (mind. 50 Gy) - randomisiert, Kontrollarm: nur Standardpflege

Substanz	Kommentar
fettlösliches Vitamin, beteiligt beim Calciumstoffwechsel	• signifikanter Vorteil für Vitamin D Gel oral oder Vitamin D Gel oral zusätzlich zur Standardpflege • Inzidenz von OM Grad 3 in Woche 6: deutliche Reduktion in der Interventionsgruppe • signifikante Schmerzreduktion → weitere Studien bleiben abzuwarten.
Zataria multiflora (ZM) Zataria multiflora ist ein Lippenblütler, der überwiegend im asiatischen Raum vorkommt; als Tee ist die Pflanze auch bei uns erhältlich.	Aghamohammadi et al. 2018 [1948]: • 63 Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren unter RT bzw. RCTx • ZM vs. Placebo Mundspülung 3-mal täglich • ZM: signifikant weniger OM in Woche 6 • signifikante Schmerzreduktion in der Verum-Gruppe → methodische Mängel der Studie, weitere Studien bleiben abzuwarten

11.9.2 Therapie der akuten Mukositis

Beim Auftreten einer OM werden Maßnahmen zur Mundpflege fortgeführt und um Maßnahme zur Symptomkontrolle, wie Schmerztherapie und die Sicherstellung der Nahrungsaufnahme, ergänzt. In der Beurteilung der Wirksamkeit eingesetzter Substanzen ist zu berücksichtigen, dass der Übergang von der Prophylaxe zur Therapie fließend ist. In zahlreichen Studien werden die prophylaktischen Maßnahmen trotz Auftreten der OM fortgeführt.

11.9.2.1 Regelmäßige Untersuchungen der Mundhöhle

11.95	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Regelmäßige Untersuchungen der Mundhöhle sowie die Erfassung von Schmerzen, Schluckbeschwerden und Superinfektion sollen durchgeführt werden und ermöglichen die frühzeitige symptomorientierte und antiinfektive Therapie.	
	Starker Konsens	

11.9.2.2 Topische Schmerzmittel

11.96	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Bei leichten Schmerzen sollen primär topische Schmerzmittel in der Mundhöhle eingesetzt werden.	
Level of Evidence 3	[546] , [589] , [655] , [1984] , [504]	
	Starker Konsens	

Auch wenn nur wenige Studien den Einsatz topischer Schmerzmittel untersuchen, sind sie als Mittel der ersten Wahl etabliert. Nagaoka et al. erreichten bei 60 Patient*innen unter Chemotherapie bzw. RT und RCTx eine Schmerzlinderung bei OM durch den Einsatz von Indomethacin [\[655\]](#). In der multizentrischen, randomisierten und doppelt verblindeten Studie von Sio et al. mit 275 Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren wurde Doxepin vs. eine Diphenhydramin-Lidocain-Antacidum-Mischung vs. Placebo untersucht [\[1984\]](#). Beide topischen Schmerzmittel wirkten signifikant besser als Placebo, der Unterschied zwischen beiden Mischungen war marginal. Eine mögliche Rezeptur für Doxepin 0,5 % wäre z. B. Doxepin 25 mg/2 ml mit Wasser ad Inj auf 5 ml verdünnen. Für eine Rezeptur Empfehlung sind die Daten aus der Studie nicht ausreichend.

11.9.2.3 Systemische Schmerztherapie bei radiogener Mukositis

11.97	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Eine systemische Schmerztherapie sollte bereits bei moderaten Schmerzen durch radiogene orale Mukositis angewendet werden.	
Level of Evidence 4	[1985]	
	Starker Konsens	

Die Schmerzen durch OM unter RT bzw. RCTx sind direkt verantwortlich für viele Komplikationen – wie zum Beispiel Mangelernährung, Exsikkose, Noncompliance und Therapieunterbrechungen. Das Grundprinzip der Schmerztherapie wurde in einer kleinen Studie mit 56 Patient*innen von Hua et al. (2018) untersucht [\[1985\]](#). Sie analysierten den Einfluss kontrolliert eingesetzter Morphine – hier Oxycodon – auf die Lebensqualität und die Schmerzkontrolle. In der Gruppe von Patient*innen, die bereits bei moderaten Schmerzen durch OM mit Morphinen versorgt wurden, war die Zeit bis zum Erreichen eines subjektiv erträglichen Niveaus von Schmerzen kürzer, die Gesamtkontrolle der Schmerzen besser und der Gewichtsverlust geringer.

11.9.2.4 Mundspülung mit Opioiden

11.98	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad 0	Mundspülung mit Morphin (0,2 %, Rezeptur) kann für die topische Behandlung von Schmerzen durch eine radiogene orale Mukositis eingesetzt werden. Genaue Einnahmehinweise sind erforderlich, um versehentliche systemische Nebenwirkungen zu vermeiden.	
Level of Evidence 2	[589] , [546] , [630] , [504] , [635] , [1986]	
	Starker Konsens	

Die Behandlung von Schmerzen durch die OM mit topischen und systemischen Schmerzmitteln ist selbstverständlich und folgt den etablierten Regeln. Neben Schmerzen und Infektion sind weitere Symptome und Folgeerscheinungen, wie vor allem Unterernährung und Flüssigkeitsmangel, zu beachten.

Die topische Schmerztherapie mit Morphin wurde in mehreren Studien untersucht [\[1986\]](#), [\[630\]](#), [\[635\]](#), [\[504\]](#). Zu beachten ist, dass die Lösung individuell angefertigt werden muss (Rezeptur). Patient*innen sind ausführlich über die Anwendung der Mundspüllösung zu informieren, um eine unbeabsichtigte systemische Wirkung und Nebenwirkungen, wie Sedierung, Atemdepression und Obstipation, zu vermeiden.

Das betrifft die Menge pro Applikation, die Dauer des Spülens, das Ausspucken der Lösung und die Aufbewahrung der Mundspüllösung.

11.9.2.5 Sucralfat

11.99	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Sucralfat soll nicht zur Behandlung der radiogenen oralen Mukositis eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	[589] , [546] , [504] , [1751] , [1987] , [1988] , [1989] , [507]	
	Starker Konsens	

Sucralfat ist ein Schleimhaut-benetzendes Agens, für das ein schleimhautschützender Effekt postuliert wurde. In den vorliegenden Studien ([\[1988\]](#), [\[1987\]](#), [\[1989\]](#), [\[507\]](#)) findet sich jedoch keine Reduktion der radiogenen OM bei Anwendung von Sucralfat im randomisierten Vergleich mit einer neutralen Mundspülung [\[546\]](#), [\[504\]](#).

11.9.2.6 Weitere Substanzen und Anwendungen

11.100	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 3	Für folgende Substanzen bzw. Anwendungen ist aufgrund fehlender oder widersprüchlicher Daten keine Empfehlung für eine Therapie der radiogenen oralen Mukositis möglich: • Amethocain bzw. Tetracain • Amifostin • Acetylsalicylsäure (ASS) • Capsaicin • Chlorhexidin • Collagenspray • Kokain • Gabapentin • Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) • Glutamin • Ketamin • Kryotherapie • Nortriptylin • Superoxid-Dismutase i.m., i.v. (Orgotein) • Triclosan	
	[1856] , [654] , [546] , [512] , [607] , [480] , [514] , [489] , [504] , [513] , [1631]	
	Starker Konsens	

Tabelle 86: Substanzen und Anwendungen, für die keine Aussage möglich ist

Substanz	Kommentar
Amethocain bzw. Tetracain Lokalanästhetikum, findet insbesondere Verwendung in der Augenheilkunde	Leitlinienadaptation Saunders et al. 2013 und 2020 [546], [504]: zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Logan et al. 2002 [1990]: • RCT mit 38 Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren unter RT • topische Lösung • Wirksamkeit bezieht sich auf die Schmerzlinderung Alterio et al. 2006 [1991]: • 50 Patient*innen mit radiogener OM • einarmige Studie ohne Kontrollgruppe; Verwendung eines Mundgel auf Tetracainbasis • Fragebogen: 79 % der Patient*innen gaben eine Verringerung der Schmerzen durch die Verwendung des Gels an → unzureichende Datenlage
Amifostin verschreibungspflichtiges Arzneimittel mit zytoprotektiver, chemo- und radioprotektiver Wirkung	Leitlinienadaptation Nicolatou-Galitis et al. 2013 und Elad et al. 2020 [1856], [1631]: • keine Studien zu Amifostin in der Behandlung der OM bei Tumorerkrankungen
Acetylsalicylsäure (ASS) nicht-steroidales Antirheumatikum mit schmerzstillender, entzündungshemmender, fiebersenkender und thrombozytenaggregationshemmender Wirkung	Leitlinienadaptation Nicolatou-Galitis et al. 2013 und Ariyawardana et al. 2019 [607], [548]: zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Kaushal, V et al. 2001 [1992]: • Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren • prospektive, randomisierte und unverblindete Studie • ASS-Tabletten in Wasser gelöst in Kombination mit Bethametason-Drops

Substanz	Kommentar
	keine verbesserte Wirksamkeit im Vergleich zu Placentrex (Poly-deoxyribonucleotid)
Capsaicin Alkaloid aus Paprika-Arten (Capsicum), medizinisch eingesetzt u.a. bei Nervenschmerzen und Durchblutungsstörungen	Leitlinienadaptation Saunders et al. 2013 und 2020 [546], [504]: zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Berger et al. 1995 [1993]: 11 Patient*innen mit Schmerzen durch OM nach Chemotherapie und RT - offene, nicht-kontrollierte Studie - Verringerung der Schmerzwerte, jedoch nur vorübergehend und nicht vollständig
Chlorhexidin Antiseptikum zur Therapie von Entzündungen im Mundraum, antibakterielle Wirksamkeit.	Leitlinienadaptation Hong et al. 2019 [480]: zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Roopashri et al. 2011 [1994]: 25 Patient*innen mit Hals-Kopf-Tumoren unter RT - Chlorhexidin (0,2 %) vs. Kontrolle - kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe am Ende der dritten Woche
Collagenspray Sprühzusammensetzung, basierend auf Kollagen, Aminosäuren und Natriumhyaluronat	Leitlinienadaptation Yarom et al. 2013 und Yarom et al. 2019 [512], [514]: zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Colella et al. 2010 [1956]: 27 Patient*innen mit RT bzw. RCTx - verschiedene Tumorentitäten - Reduktion der schmerzhaften Symptome einer oralen Mukositis nach Verwendung des Sprays im Vergleich zu den Ausgangsmessungen → unzureichende Datenlage

Substanz	Kommentar
Kokain Rauschdroge, gewonnen aus den Blättern des Cocastrauche; Tropanalkaloid mit lokalanästhetischer Wirkung	Leitlinienadaptation Saunders et al. 2013 und 2020 [546], [504]: zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Newport et al. 2010 [1995]: • Case Reports: 2 Patienten mit Mundhöhlenkarzinom und OM nach RCTx • Verwendung einer 4%igen topischen Kokainlösung • signifikante Schmerzreduktion in beiden Fällen → unzureichende Datenlage
Gabapentin Antikonvulsivum zur Behandlung der Epilepsie und neuropathischer Schmerzen	Leitlinienadaptation Saunders et al. 2013 und 2020 [546], [504]: zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Bar Ad et al. 2010 [1996]: • 42 Patient*innen mit Kopf-Hals Tumoren mit radiogener OM nach RT • retrospektive Analyse, keine Kontrollgruppe • mittlere Dosis von 2.700 mg/d Gabapentin • Behandlung zur Schmerzlinderung Bar Ad et al. 2010 [1996]: • 30 Patient*innen mit Kopf-Hals Tumoren mit radiogener OM nach RT • retrospektive Analyse, keine Kontrollgruppe • mittlere Dosis von 2.700 mg/d Gabapentin • Behandlung zur Schmerzlinderung → unzureichende Datenlage
Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF)	Leitlinienadaptation Raber-Durlacher et al. 2013 und Logan et al. 2020 [654], [513]: • Studien nur für den prophylaktischen Einsatz bei radiogener OM

Substanz	Kommentar
Mundspüllösung bzw. subkutane Anwendung	Therapiestudien nur bei Chemotherapie-induzierter OM
Glutamin nicht essenzielle Aminosäure, Hauptenergieträger für Zellen mit hoher Umsatzrate	Leitlinienadaptation: Yarom et al. 2013 und 2019 [512] , [514] : Studien nur für den prophylaktischen Einsatz bei radiogener OM
Ketamin Allgemeinanästhetikum mit anästhetischer, analgetischer und psychotroper Wirkung	Leitlinienadaptation Saunders et al. 2013 und 2020 [546] , [504] : zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Slatkin et al. 2003 [1997] : - Fallbericht: Patientin mit Kopf-Hals-Tumor und RT - Ketamin-Mundspülungen - Wirksamkeit bezieht sich auf die Schmerzlinderung → unzureichende Datenlage
Kryotherapie Kühlung der Mundhöhle, z.B. durch das Lutschen von Eiswürfeln oder Mundspülungen mit Eiswasser	Leitlinienadaptation Correa et al. 2019 [489] : - Studien nur für den prophylaktischen Einsatz bei radiogener OM - Therapiestudien nur bei Chemotherapie-induzierter OM
Nortriptylin trizyklisches Antidepressivum mit analgetischen Eigenschaften	Leitlinienadaptation Saunders et al. 2013 und 2020 [546] , [504] : zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Ehrnrooth et al. 2001 [1998] : 39 Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren unter RT - systemische Verabreichung von Nortriptylin vs. Morphin - einige Patient*innen konnten mit Nortriptylin eine gute Schmerzlinderung erreichen - Wirksamkeit bezieht sich auf die Schmerzlinderung

Substanz	Kommentar
	→ unzureichende Datenlage
Superoxid-Dismutase (Orgotein) aus der Rinderleber gewonnenes Protein mit Kupfer- und Zinkmolekülen; fängt freie Sauerstoffradikale	Leitlinienadaptation Nicolatou-Galitis et al. 2013 [607]: zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Valencia et al. 2002 [1999]: • 41 Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren unter RT bzw. RCTx • 8 mg Orgotein i.m alle 48 h • allgemeine Ansprechrte: 92,5 %, keine Kontrollgruppe → unzureichende Datenlage
Triclosan antibakteriell und antifungal wirksames Desinfektionsmittel	Leitlinienadaptation Saunders et al. 2013 und 2020 [546][504], [546]: zugrundeliegende Primärliteratur aus der Leitlinienadaptation: Satheeshkumar et al. 2010 [2000]: • RCT mit 24 Patient*innen mit Kopf-Hals-Tumoren und radiogener OM • 0,3 % Triclosan-Spülung vs. Natriumbicarbonat-Spülung, • Patient*innen der Interventionsgruppe mit geringerer Inzidenz für Grad 4 OM (10 vs. 1 Pat.) und kürzerer Zeit bis zum Abklingen der OM (28 vs. 45 Tage) → unzureichende Datenlage

11.9.3 Zusammenfassung

Tabelle 87: Zusammenfassung der Empfehlungen zur radiogenen OM

Radiogene Mukositis		
	Empfehlungsgrad	LoE
Prophylaxe der akuten Mukositis		
Mundpflege bei allen Patient*innen		
Standardisierte Mundpflege zur Prophylaxe oraler Mukositis soll in allen Altersgruppen und bei allen Behandlungsarten mit einem Risiko für orale Mukositis erfolgen. Diese besteht aus: 1. Pflege durch die Patientin/ den Patienten • Mundspülung (= regelmäßige Mundbefeuchtung) • Pflege der Zähne mit einer weichen Zahnbürste • Reinigung der Zahnzwischenräume mit Zahnseide und/oder Interdentalbürstchen • Vermeidung von Noxen (alkohol- oder zuckerhaltige Lösungen, Tabak, scharfe und heiße Speisen, säurehaltige Lebensmittel) • fortlaufende Kontrolle auf Läsionen und Schmerzen 2. vorbeugende Maßnahmen durch die Zahnärztin/ den Zahnarzt 3. Fluoridierung zum Schutz der Zähne 4. engmaschige klinische Kontrolle und Beratung unter laufender Therapie	A	3
Benzydamin		
Benzydamin (1,5 mg/ml, entspricht einer 0,15%igen Lösung) sollte bei alleiniger Strahlentherapie zur Prophylaxe der radiogenen oralen Mukositis eingesetzt werden.	B	2
Benzydamin (1,5 mg/ml, entspricht einer 0,15%igen Lösung) kann bei Radiochemotherapie zur Prophylaxe der oralen Mukositis eingesetzt werden.	0	2
Glutamin		
Glutamin oral kann zur Prophylaxe der radiogenen OM eingesetzt werden.* *Dosierung: 3 x 3 g bis 3 x 10 g sind in Studien untersucht; Maximaldosis: 30 g/d.	0	1

Radiogene Mukositis		
Honig		
Natürlicher Honig kann zur Prophylaxe der radiogenen oralen Mukositis eingesetzt werden.	0	1
Manuka-Honig soll nicht zur Prophylaxe der radiogenen oralen Mukositis eingesetzt werden.	A	1
Antibiotische oder antimykotische Mundspülungen		
Antibiotisch oder antimykotisch wirksame Mundspülungen sollen nicht in der Prophylaxe der radiogenen oralen Mukositis eingesetzt werden.	A	1
Sucralfat		
Sucralfat soll nicht in der Prophylaxe der radiogenen oralen Mukositis eingesetzt werden.	A	2
Misoprostol Mundspülung		
Misoprostol Mundspülung soll nicht zur Prophylaxe der radiogenen oralen Mukositis angewendet werden.	A	2
Kryotherapie		
Zur Anwendung von Kryotherapie in der Prophylaxe der radiogenen oralen Mukositis liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.		3
Kurkuma / Curcumin		
Die Einnahme Curcumin-haltiger Präparate soll nicht zur Prävention einer radiogenen OM angewendet werden.	A	1
Low-level-Lasertherapie (LLL) = Photobiomodulations-Therapie (PBM)		
Eine Prophylaxe der radiogenen oralen Mukositis mit Low-Level-Lasertherapie und einem der gezeigten Schemata kann erfolgen; dies gilt für die intraorale Anwendung bei Radiotherapie und Radiochemotherapie.	0	1
Gabapentin		

Radiogene Mukositis		
Gabapentin sollte nicht zur Prophylaxe von Schmerzen bei radiogener oraler Mukositis eingesetzt werden.	B	2
<i>Weitere Substanzen</i>		
Für folgende weitere Substanzen ist aufgrund fehlender oder widersprüchlicher Daten eine Empfehlung für oder gegen die Prophylaxe der radiogenen oralen Mukositis nicht möglich: Amifostin, Bethanechol, Calcium-Phosphat (Caphosol), CHIN (chinesische Kräuter-Lösung), Cistus-Tee Spüllösung, Collagenspray, Dentoxol®, D-Methionin, Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF), Impact® oral, Kamille, Kefir, Manuka/Kanuka-Öl, Maulbeeren-Sirup, Melatonin, Mucosamin®, Payayor, Pentoxifyllin und Vitamin E, Platlet Gel Supernatant (PGS), Pilocarpin, Plantago major (Breitwegerich), Propolis, Speichelersatzmittel, Traumeel S®, Vitamin A, Vitamin D Gel, Zataria multiflora (ZM)		3
Therapie der akuten Mukositis		
<i>Regelmäßige Untersuchungen der Mundhöhle</i>		
Regelmäßige Untersuchungen der Mundhöhle sowie die Erfassung von Schmerzen, Schluckbeschwerden und Superinfektion sollen durchgeführt werden und ermöglichen die frühzeitige symptomorientierte und antiinfektive Therapie.	A	
<i>Topische Schmerzmittel</i>		
Bei leichten Schmerzen sollen primär topische Schmerzmittel in der Mundhöhle eingesetzt werden.	A	3
<i>Systemische Schmerztherapie bei radiogener Mukositis</i>		
Eine systemische Schmerztherapie sollte bereits bei moderaten Schmerzen durch radiogene orale Mukositis angewendet werden.	B	4
<i>Mundspülung mit Opioiden</i>		
Mundspülung mit Morphin (0,2 %, Rezeptur) kann für die topische Behandlung von Schmerzen durch eine radiogene orale Mukositis eingesetzt werden. Genaue Einnahmehinweise sind erforderlich, um versehentliche systemische Nebenwirkungen zu vermeiden.	0	2

Radiogene Mukositis		
Sucralfat		
Sucralfat soll nicht zur Behandlung der radiogenen oralen Mukositis eingesetzt werden.	A	2
Weitere Substanzen		
Für folgende Substanzen bzw. Anwendungen ist aufgrund fehlender oder widersprüchlicher Daten keine Empfehlung für eine Therapie der radiogenen oralen Mukositis möglich: Amethocain bzw. Tetracain, Amifostin, Acetylsalicylsäure (ASS), Capsaicin, Chlorhexidin, Kokain, Gabapentin, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF), Glutamin, Ketamin, Kryotherapie, Nortriptylin, Superoxid-Dismutase i.m., i.v. (Orgotein), Triclosan		3

11.10 Radiogene Xerostomie

Die Xerostomie – die Mundtrockenheit und die fehlende Benetzung der Mundschleimhaut mit Speichel - tritt unter anderem als Folge der Bestrahlung von Tumoren im Kopf-Hals-Bereich auf. Unter dem Begriff Kopf-Hals-Tumor (KHT) werden dabei verschiedene Tumorentitäten zusammengefasst, wobei das Plattenepithelkarzinom die am häufigsten auftretende Variante des KHT ist, bei der z.B. Nasennebenhöhlen, Nasenhöhle, Speicheldrüsen, Mundhöhle, Speiseröhre, Rachen oder Kehlkopf betroffen sein können [2001], [2002]. Auch unter einer Radioiodtherapie bei Patient*innen mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom kommt es zur Zerstörung der Mund- und Ohrspeicheldrüsen. Das Risiko einer Xerostomie steigt mit der Anzahl der radioaktiven Behandlungen und der Gesamtaktivität und tritt bei 10 - 20 % der Schilddrüsenkrebspatient*innen auf [2003], [2004].

Die Xerostomie ist ein wesentlicher Faktor für fehlendes Wohlbefinden, denn Sprechfähigkeit, Geschmack, Ernährung, Nachtschlaf und körperliche Belastbarkeit werden dadurch beeinflusst. Auch die Zusammensetzung und Konsistenz des Speichels sind von besonderer Bedeutung für die langfristige Zahngesundheit, die Toleranz gegenüber Zahnersatz und das Gesamtmilieu der Mundhöhle. Dabei finden sich in den Studien drei Kategorien für Endpunkte: 1. Sialometrie, 2. Untersucher*innen-klassifizierte klinische Bewertung (RTOG/LENT-SOMA) und 3. Patient*innen-klassifizierte Symptome und Lebensqualitätsskalen, die spezifisch oder unspezifisch sein können. Bei der Sialometrie wird die produzierte Speichelmenge pro Zeitraum bestimmt. Das Sammeln des Speichels erweist sich in der Durchführung oftmals als schwierig. Zudem gibt es oft erhebliche Diskrepanzen zwischen Flusswerten des Speichels und subjektiver Wahrnehmung von Mundtrockenheit. Auch wenn die Speichelmenge für das Mundhöhlenmilieu wohl am relevantesten ist, ist für die Lebensqualität der Patient*innen die subjektive Einschätzung wesentlich wichtiger.

Ein bedeutsamer Faktor für die Entwicklung der Xerostomie ist die dosisabhängige Schädigung des Speicheldrüsengewebes durch die Bestrahlung. Mit modernen Planungstechniken können die großen Speicheldrüsen Glandula parotis, Glandula submandibularis und die Glandula sublingualis geschont werden. In älteren Studien wurden Bestrahlungsstandardtechniken verwendet, die die Speicheldrüsen im Zielvolumen hatten. Um die Wirksamkeit einer Intervention in der Prophylaxe der Xerostomie nachzuweisen, müssen Angaben zur Dosis bezogen auf das Volumen der Speicheldrüsen gemacht werden. Bei Studien zur Therapie der manifesten Xerostomie sollte die Bestrahlung in den Studienarmen nach einheitlichen Vorgaben erfolgt sein, sodass man von einem ähnlichen Ausmaß des zugrundeliegenden Schadens bei klassifizierter Symptomatik ausgehen kann. In neueren Studien wären auch Angaben zur Dosis/Volumen – Beziehung wünschenswert. Die Vergleichbarkeit der Bestrahlungsart und -dosis in beiden Armen einer Interventionsstudie wurde bei der Bewertung des Evidenzniveaus berücksichtigt.

Bemerkenswert ist die hohe Rate des Placeboeffekts bei der Xerostomie. In der großen Pilocarpin-Studie von Johnson et al. 1993 [2005], die mit dem Evidenzniveau 2 bewertet wurde, betrug dieser Effekt 25 %. Die Studie wurde auf hohem Niveau mit einer guten Statistik und geringer Fehlerwahrscheinlichkeit durchgeführt. Das relativiert die Ergebnisse einarmiger Studien in der Therapie der Xerostomie doch erheblich.

Als Teilaspekt der Nebenwirkungen in der Mundhöhle hat auch bei Xerostomie die optimierte Mundpflege einen erheblichen Anteil daran, wie stark die Patient*innen davon belastet werden.

11.10.1 Prophylaxe der radiogenen Xerostomie

11.10.1.1 Bestrahlungstechnik

11.101	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Die Dosis an den Speicheldrüsen soll durch geeignete Bestrahlungstechniken, z.B. intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), reduziert werden.	
Level of Evidence 2	[2006] , [2007] , [2008] , [2009]	
	Starker Konsens	

Die Studien zu diesem Thema stammen aus der Zeit, als die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) noch nicht die Regel in der Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren war. Im Gegensatz zu älteren Bestrahlungstechniken, wie der 2D- oder 3D-Bestrahlungsplanung, ist es heute möglich, mit der IMRT die Dosis in den Parotiden zu senken, ohne die Dosis im Zielvolumen zu kompromittieren. Dabei ist nicht nur die Dosis an den Glandulae parotides relevant, sondern auch die an den übrigen großen und kleinen Speicheldrüsen.

Die Studien zeigen stets die signifikant geringere Xerostomierate bei geringerer Dosis an einer oder gar beiden Parotiden.

Bei Kam et al. wurden 56 Patient*innen prospektiv randomisiert und erhielten entweder die Standardbestrahlung 2D (mean parotid dose (MPD): 61,5 Gy) oder die IMRT (MPD 32,2 Gy) [\[2006\]](#). Die Inzidenz der Xerostomie nach Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) $\geq$ Grad 2 betrug 85,7 % vs. 46,4 %.

Ebenso zeigte sich eine signifikant geringere Speicheldrüsentoxizität nach RTOG $\geq$ Grad 2 in der Studie von Gupta et al. (2012) in der IMRT-Interventionsgruppe (19/32 Patient*innen; 59 % [95 % KI: 42 – 75 %]) im Vergleich zur 3D-Bestrahlungsplanung (25/28 Patient*innen; 89 % [95 % KI: 72 – 97 %; $p = 0,009$]) [\[2010\]](#). Auch für die späte Xerostomie konnten verminderte Inzidenzen für Patient*innen unter IMRT-Behandlung gezeigt werden.

Nach Einführung der IMRT analysierten Lambrecht et al. (2013) retrospektiv 245 Patient*innen [\[2007\]](#). Die MPD betrug 44 Gy vs. 65 Gy und ging mit einer Xerostomie des Schweregrades RTOG ≥ 2 von 23 % vs. 68 % einher. Verschiedene klinische Parameter, so auch die Nachbeobachtungszeiten (NBZ) unterschieden sich in den Gruppen deutlich. Bei den Patient*innen mit IMRT betrug sie 35 Monate, verglichen mit 68 Monaten im konventionellen Arm, dennoch ist sie in beiden Armen als ausreichend lang anzusehen.

Auch Tribius et al. (2013) führten eine retrospektive Analyse von 144 Patient*innen mit IMRT durch [2009]. Hier erfolgte die Unterscheidung in Gruppen nach der Höhe der MPD an einer bzw. beiden Ohrspeicheldrüsen (Cut-off: 26 Gy). Die Rate der Patient*innen ohne jedes Anzeichen von Xerostomie war signifikant höher, wenn beide Parotiden geschont werden konnten (36 % vs. 15 %).

Die Studien von Nutting (2011, n = 94, LENT-SOMA, RTOG, QoL; NBZ 44 Monate) [2008], und Pow (2006, n = 55, Sialometrie und QoL, Endpunktbeurteilung nach 12 Monaten) [2011], waren prospektiv randomisiert, aber offen. Auch sie zeigten in einem Großteil der Endpunkte einen signifikanten Gruppenunterschied in der Inzidenz der Xerostomie. Keine der Studien zeigte einen Nachteil in Bezug auf die Tumorkontrolle.

Die Reduktion der Dosis an den großen Speicheldrüsen durch IMRT führt zu einer signifikanten Reduktion der Xerostomierate und einhergehenden Symptomen. Die Erfolgsparameter der Tumorthherapie - lokale Kontrolle, Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben - werden dabei nicht negativ beeinflusst. Auf Grundlage dieser Ergebnisse hat sich die IMRT inzwischen als Standardtechnik bei Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren etabliert.

Untermauert wird dies von der ISOO/MASCC/ASCO-Linie [2012].

Ghosh-Laskar et al. 2016 [2013], Gupta et al. 2012 [2010] und Nutting et al. 2011 [2008]:

- dreidimensionale konforme Strahlentherapie vs. IMRT
- Patient*innen mit Plattenepithelkarzinomen im Kopf- und Halsbereich
- statistisch signifikante Verbesserung der Xerostomie

Peng et al. 2012 [2014]:

- zweidimensionalen konventionellen Strahlentherapie vs. IMRT
- Patient*innen mit Nasopharynxkarzinomen
- verringerte Inzidenz und Schwere der Xerostomie in der IMRT-Gruppe

Songthong et al. 2015 [2015]:

- sequenzielle vs. gleichzeitige integrierte Boost-IMRT
- Patient*innen mit Nasopharynxkarzinomen
- ähnliche Ergebnisse hinsichtlich akuter unerwünschter Ereignisse und Toxizitäten für die beiden Techniken

Tandon et al. 2018 [2016]:

- gleichzeitige modulierte beschleunigte Strahlentherapie vs. gleichzeitige integrierte Boost-IMRT
- Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem Kopf- und Halstumoren
- ähnliche nachteilige Ergebnisse

Kang et al. 2018 [2017]:

- IMRT in Kombination mit rekombiniertem humanisiertem Endostatin vs. IMRT in Kombination mit gleichzeitiger Chemotherapie
- Patienten mit lokal fortgeschrittenem Nasopharynxkarzinom

- keine signifikanten Unterschiede im Xerostomie-Score zwischen den beiden Gruppen

→ alle eingeschlossenen Studien verwendeten IMRT; keine Literatur zu neuartigen Strahlungsmodalitäten war verfügbar

11.10.1.2 Amifostin

11.102	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad 0	Amifostin kann zur Prophylaxe der radiogenen Xerostomie eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1	[1964] , [2018] , [1958] , [1968] , [2019] , [1965] , [2020] , [2021] , [1960]	
	Starker Konsens	

Zum Einsatz von Amifostin in der Prophylaxe der radiogenen Xerostomie finden sich zahlreiche Veröffentlichungen. Für die Leitlinie wurden ausschließlich Publikationen von Phase-III-Studien ausgewählt. Die Studien waren entweder offen randomisiert [\[1958\]](#), [\[2022\]](#), [\[1965\]](#), [\[2020\]](#), [\[1960\]](#) oder es wurden verschiedene Dosisstufen und Applikationswege untersucht [\[2023\]](#), [\[2019\]](#). Lediglich die Studie von Buentzel et al. [\[1968\]](#) und Lee et al. [\[2021\]](#) waren doppelt verblindet. In der Studie von Buentzel et al. wurden geringere Amifostindosen verwendet, was den Vergleich mit den anderen Studien schwierig macht. Die Studie von Lee et al. wurde vorzeitig mit kleiner Patient*innenanzahl abgebrochen.

Insgesamt lassen die Daten sich folgendermaßen zusammenfassen: In allen Studien konnte gezeigt werden, dass Amifostin in allen untersuchten Endpunkten die Ausprägung der Xerostomie signifikant verringert. Ausnahme ist die Studie von Buentzel et al., in der geringere Amifostindosen verwendet wurden und kein signifikanter Vorteil für Amifostin nachweisbar war [\[1968\]](#). Die subkutane Applikation war ähnlich erfolgreich wie die intravenöse. Bardet et al. verglichen die beiden Applikationswege miteinander und konnten bezüglich der Wirkung und Compliance keinen signifikanten Unterschied nachweisen [\[2023\]](#). Es fand sich auch überwiegend kein Effekt auf die Ausprägung anderer untersuchter radiogener Nebenwirkungen wie der OM oder der Dysphagie. Die Nebenwirkungen der subkutanen und der intravenösen Therapie mit Amifostin waren z.T. signifikant verschieden, traten aber in beiden Studienarmen auf: mehr Hypotension bei i.v.-Gabe, mehr Hautausschlag und lokale Schmerzen bei s.c.-Applikation. Die subkutane Applikation ist ein Off-Label-Use.

Die klinische Akzeptanz der Substanz wird trotz der nachgewiesenen Wirkung durch mehrere Aspekte eingeschränkt. Es fanden sich in allen Studien zum Teil erhebliche Nebenwirkungen. Zu nennen sind schwere Hypotension, Übelkeit (bei 44 %, unterschiedliche Schweregrade), Erbrechen (in 37 %, [\[1958\]](#)), allergische Reaktionen, Fieber und Tachykardie. Zudem bedarf es einer guten zeitlichen Abstimmung von Medikamentengabe und Radiotherapie.

11.10.1.3 Pilocarpin

11.103	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Pilocarpin sollte nicht in der Prophylaxe der radiogenen Xerostomie eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1	[2024] , [2025] , [2026] , [1954] , [2027] , [1957]	
	Starker Konsens	

Als Speicheldrüsenstimulanz wird Pilocarpin in der Therapie der manifesten Xerostomie schon länger eingesetzt. Hinsichtlich des prophylaktischen Einsatzes besteht die Überlegung darin, dass eine stimulierte Speicheldrüse unter gleicher Bestrahlungsdosis weniger Schaden erleidet. In der Recherche fanden sich sechs Arbeiten zu dieser Fragestellung, in denen insgesamt 9.027 Patient*innen untersucht wurden. Die Ergebnisse der einzelnen Studien sind zum Teil widersprüchlich.

Die größte prospektive, randomisierte und doppelblinde Studie mit 249 Patient*innen wurde von Scarantino et al. durchgeführt [\[1957\]](#). Patient*innen, die prophylaktisch Pilocarpin erhielten, hatten nach Abschluss der Strahlentherapie eine statistisch signifikante höhere unstimulierte Speichelproduktion als Patient*innen, die Placebo erhielten. Bezüglich des Auftretens der OM und der Xerostomie- und OM-assoziierten Lebensqualität konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen erfasst werden. In der Studie von Burlage et al. mit 169 Patient*innen [\[2024\]](#) wurde die Strahlendosis an den Speicheldrüsen besonders gut berücksichtigt, so war nicht nur die MPD, sondern auch die Dosis an der Glandula submandibularis zwischen Pilocarpin und Placebo-Arm gleich. Der primäre Endpunkt, die Komplikationswahrscheinlichkeit der Parotisflussrate in bestimmten Zeiträumen nach der Bestrahlung, war zwischen beiden Gruppen nicht signifikant verschieden. Bei Patient*innen, die eine mittlere Parotis-Dosis von > 40 Gy erhielten, konnte 12 Monate nach der Bestrahlung ein signifikant positiver Effekt zugunsten der Pilocarpin-Prophylaxe nachgewiesen werden. Die Inzidenz der Xerostomie nach LENT-SOMA Kriterien zeigte nur in der Gruppe von Patient*innen mit mehr als 40 Gy MPD einen positiven Trend, bei geringerer Dosis wurde kein Unterschied sichtbar.

Haddad und Karimi 2002 evaluierten 39 Patient*innen - 18 in der Pilocarpin- und 21 in der Placebo-Gruppe - mit einer mittleren Parotis-Dosis von 58 Gy und berichteten einen positiven Effekt der prophylaktischen Pilocarpin-Gabe, sowohl für objektive als auch für subjektive Xerostomie-Parameter [\[2025\]](#). Gornitsky (n=58) fand mit 5x 5 mg Pilocarpin pro Tag keinen Effekt der Prophylaxe auf den Speichelfluss und die Patient*innen-klassifizierten Parameter [\[2027\]](#). Auch Warde et al. (n=130) fand keinen signifikanten Vorteil bezogen auf Untersucher*innen-klassifizierten RTOG-Schweregrad oder verschiedene Patient*innen-klassifizierten Parameter [\[2028\]](#).

Das Nebenwirkungsspektrum von Pilocarpin besteht aus vermehrtem Schwitzen, Hitzewellen, Übelkeit/Erbrechen, vermehrtem Fluss von Nasensekret und Tränen, vermehrter Miktion, Durchfall, Kopfschmerzen und Tremor. Am häufigsten kommt es

zu moderaten Schweißausbrüchen. Kontraindikationen müssen berücksichtigt werden.

11.10.1.4 Akupunktur

Wir verweisen auf die [S3-Leitlinie Komplementärmedizin](#): „...Akupunktur kann während einer Radio-/Chemotherapie zur Vorbeugung von Symptomen der Xerostomie und zur Anregung des Speichelflusses bei Patienten mit Kopf-Hals Tumoren erwogen werden.“

11.10.1.5 Operative Speicheldrüsenverlagerung

11.104	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad 0	Die operative Verlagerung der Glandula submandibularis kann bei geeigneten Patient*innen zur Prophylaxe der radiogenen Xerostomie eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	[2029] , [2030] , [2031] , [2032] , [2033]	
	Starker Konsens	

Mit Ausnahme der Studie von Scrimger et al. 2018 stammen die Studien zur Speicheldrüsenverlagerung aus einer Zeit, als die IMRT noch nicht die Standardtechnik bei der Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren war [\[2029\]](#), [\[2030\]](#), [\[2031\]](#), [\[2033\]](#). Bei konventionellen Techniken waren fast unausweichlich beide Parotiden sowie beide Glandulae submandibulares im Hochdosisbereich. Es war daher naheliegend, sie aus diesem Bereich operativ zu verlegen, mit Clips zu markieren und dann bei der Bestrahlung zu schonen. Die Studien zu dem Thema sind zwar randomisiert, aber nicht verblindet.

Bei der Update-Recherche fand sich eine Studie und eine Metaanalyse [\[2032\]](#), [\[2033\]](#). In der Studie von Scrimger et al. (2018) [\[2032\]](#) wurde die operative Verlagerung der Glandulae submandibulares mit einer postoperativen IMRT und Speicheldrüsen schonung kombiniert (n = 40). In dieser Studie trat nur in einem Fall nach der Bestrahlung mit 60 Gy eine III°-Xerostomie. Nach einem Jahr war der Speichelfluss bei allen Patient*innen im Mittel bei 75 % der Ausgangsmenge und nur 11 % hatten eine höhergradige Xerostomie. Diese Studie stützt die Empfehlung, dass eine operative Verlagerung der Glandula submandibularis bei geeigneten Patient*innen eingesetzt werden kann, um in Kombination mit IMRT zur Prophylaxe der radiogenen Xerostomie beizutragen. In der Metaanalyse von Wu et al. (2015) [\[2033\]](#) wurden sieben Studien [\[2029\]](#), [\[2034\]](#), [\[2035\]](#), [\[2036\]](#), [\[2037\]](#), [\[2038\]](#), [\[2031\]](#) mit 369 Patient*innen ausgewertet.

Bezüglich der akuten Xerostomie wurden drei Studien ausgewertet und ergaben, dass die operative Verlagerung der Glandula submandibularis das Risiko um 69 % reduzieren kann (RR 0,31, 95 % KI: 0,16 – 0,62; p = 0,0009). Bei spät einsetzender Xerostomie nach Radiotherapie wurden vier Studien der Metaanalyse gemeinsam ausgewertet, die eine Risikoreduktion von 81 % (RR: 19; 95 % KI: 0,09 – 0,43, p < 0,0001) zugunsten der operativen Verlagerung belegten. Die Autor*innen der

Metaanalyse schlussfolgerten jedoch, dass weitere Studien notwendig sind, um dieses Verfahren zu etablieren.

Voraussetzung für den Einsatz der operativen Technik sind allerdings zahlreiche Kriterien wie z.B. die Ersttherapie oder fehlender lokaler Lymphknotenbefall, weshalb dieses Verfahren nur bei einem kleinen Teil von Patient*innen sinnvoll eingesetzt werden kann [2039].

11.10.1.6 Bethanechol

11.105	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Bethanechol kann in der Prophylaxe der radiogenen Xerostomie mit einer Dosierung von 2 x 25 mg p.o. pro Tag während der Radiotherapie eingesetzt werden. (OFF-LABEL)	
Level of Evidence 2	[2040], [2041]	
	Starker Konsens	

In der Studie von Jham (2007, n = 43) fand sich ein tendenziell positiver Effekt von Bethanechol auf verschiedene Xerostomie-assoziierte Endpunkte, der jedoch überwiegend keine statistische Signifikanz erreichte [2041]. Lediglich bei der Sialometrie war der Speichelfluss in der Bethanechol-Gruppe nur direkt nach Abschluss der Bestrahlung signifikant höher, jedoch zu keinem weiteren Zeitpunkt im Follow-up. Jaguar et al. (2015) untersuchten den prophylaktischen Einsatz von Bethanechol zur Vorbeugung von Funktionsstörungen der Speicheldrüsen während der Strahlentherapie an 97 Patient*innen [2040]. Die randomisierte Studie wurde mit dem Evidenzniveau 2 bewertet, war doppelt verblindet und Placebo kontrolliert. Im experimentellen Arm trat signifikant weniger III°-Xerostomie nach drei Monaten auf (38 % vs. 72 %), auch Speichelfluss und Sialoszintigraphie wiesen bessere Werte für den Verum-Arm auf.

Potenzielle Nebenwirkungen wie Bronchokonstriktion, Hypotonie, Akkommodationsstörungen, Schwindel oder Übelkeit sowie die Anwendung im Off-Label-Use sind zu berücksichtigen.

11.10.1.7 Weitere Medikamente

11.106	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 2	Für oder gegen den Einsatz der folgenden Substanzen in der Prophylaxe der radiogenen Xerostomie ist aufgrund widersprüchlicher Evidenz keine Empfehlung möglich: • Selen • N-Acetyl-Cystein • Thymianhonig	
	[2042] , [2043] , [2044]	
	Starker Konsens	

In der Studie von Büntzel et al. (2010) mit 39 Patient*innen erzielte die Gabe von 300 - 500 µg Selen keinen Effekt auf das Auftreten und die Schwere der Xerostomie und lediglich eine leichte Tendenz zu weniger Dysphagie [\[2042\]](#). Die Studie wurde wegen geringer Rekrutierungszahlen vorzeitig abgebrochen.

In der prospektiven, doppelt verblindeten und placebokontrollierten Pilot-Studie mit 32 Patient*innen von Sio et al. (2019) wurde die Wirksamkeit von 10 %iger N-Acetylcysteinlösung auf die Viskosität des Speichels untersucht [\[2043\]](#). Als weitere Endpunkte wurden die Besserung der Xerostomie und die QoL erfasst. Die Patient*innen sollten die N-Acetylcystein-Spüllösungen bzw. die Placebo-Spüllösung 5-mal täglich verwenden, von Beginn bis zum Ende der Radiotherapie und für weitere zwei Wochen nach Therapieende. In der Verum-Gruppe konnte die Viskosität klebrigen Speichels signifikant verbessert werden. Auch die Angabe zu Xerostomie, Schmerzen und Schwierigkeiten beim Essen in Gesellschaft waren in der Verum-Gruppe besser bewertet als in der Placebo-Gruppe. Negativ bewertet wurde lediglich der Geschmack der N-Acetylcystein-Spüllösung. Angesichts des kleinen Studienkollektivs ist keine Aussage möglich.

Die Studie von Charalambous et al. (2017) prüfte, welchen Effekte eine Mundspüllösung aus 20 g Thymian-Honig aufgelöst in 100 ml Wasser bei der Prophylaxe der Xerostomie hat [\[2044\]](#). Die 72 Studienteilnehmer*innen wurden randomisiert, jedoch war die Studie nicht verblindet, da die Kontrollgruppe mit isotoner Kochsalzlösung spülte. Die Patient*innen wurden angewiesen jeweils vor der RT, unmittelbar nach der RT und sechs Stunden nach der RT zu spülen für die gesamte Zeit der RT und vier Wochen danach. Als primärer Endpunkt wurde der Schweregrad der Xerostomie mittels NCI-CTCAE (Version 3.0) erfasst. Dieser war während der Intervention in beiden Studienarmen vergleichbar, 26 Wochen nach Abschluss der RT war die Xerostomie der Thymian-Honig Gruppe jedoch signifikant niedriger als im Kontrollarm. Die Studie ist insgesamt zu klein, um eine Aussage zu der Methode zu ermöglichen.

11.10.2 Therapie der radiogenen Xerostomie

11.10.2.1 Pilocarpin

11.107	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Pilocarpin soll zur Behandlung der radiogenen Xerostomie eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	[2005] , [2045] , [2046] , [2047] , [2048]	
	Starker Konsens	

Pilocarpin wirkt an den großen und kleinen Speicheldrüsen. Bei bestehender, klinisch relevanter Xerostomie ist die Gabe von 3 x 5 mg p.o. Pilocarpin signifikant besser als Placebo, unabhängig davon, ob die mittlere Parotis-Dosis über oder unter 50 Gy liegt.

Johnson et al. (1993) untersuchten in einer prospektiven, doppelt verblindeten und placebokontrollierten Studie mit 207 Patient*innen die Wirksamkeit von Pilocarpin im Hinblick auf die Speichelproduktion [\[2005\]](#). Patient*innen erhielten über einen Zeitraum von insgesamt 12 Wochen entweder 5 mg oder 10 mg Pilocarpin, bzw. ein entsprechendes Placebo. Beide Verum-Gruppen waren dem Placebo in zahlreichen Endpunkten signifikant überlegen. So konnte beispielsweise eine allgemeine Verbesserung der Xerostomie nach der Behandlung sowie eine signifikante Verbesserung des Mundempfindens für die Interventionsgruppe verzeichnet werden (5 mg Pilocarpin, RR: 2,00; 95 % KI: 1,21 - 3,29; 10 mg Pilocarpin, RR: 1,93; 95 % KI: 1,15 - 3,24). Ein Unterschied zwischen den beiden Dosierungen fand sich lediglich bei den Nebenwirkungen - insbesondere stärkeres Schwitzen und Schüttelfrost -, die bei der höheren Dosis mit 10 mg vermehrt auftraten.

LeVeque et al. (1993) untersuchte bei 162 Patient*innen Pilocarpin vs. Placebo doppelblind, wobei die Pilocarpin-Dosis schrittweise gesteigert wurde: beginnend bei 3 x 2,5 mg, dann 3 x 5 mg und bei Ineffektivität 3 x 10 mg [\[2045\]](#). Auch hier zeigte sich der signifikant positive Effekt, vor allem wenn die Therapie drei Monate kontinuierlich erfolgte.

Die Studie von Horiot et al. (2000) zielte darauf ab, die Wirksamkeit von Pilocarpin zu bestätigen und eine Dosis-Wirkungsbeziehung für Parameter der Radiotherapie zu beschreiben [\[2046\]](#). Hierzu wurden 156 Patient*innen mit schwerer RT-induzierter Xerostomie mit 15 mg Pilocarpin täglich behandelt. Die Dosis war individuell steigerbar, bis zu einer Maximaldosierung von 25 mg täglich nach neun Wochen. Es zeigte sich, dass die Patient*innen unabhängig von der Dosis oder Volumen der RT von Pilocarpin profitierten. Weiterhin kam es bei den Patient*innen, die nach 12 Wochen noch kein Ansprechen gezeigt hatten, auch nach längerer Gabe nicht zu einer Besserung der Xerostomie unter Pilocarpin, sodass dieser Zeitraum als cut-off für non-responder angesehen werden kann. In dieser Studie betraf das 26 % aller Patient*innen, die nach 12 Wochen die Therapie wegen akuter Nebenwirkungen -

vornehmlich Schwitzen, Übelkeit und Erbrechen - oder wegen ausbleibender Wirkung beendeten.

Die 265 Patient*innen aus den Studien von Johnson et al. und LeVeque et al. [2005], [2045] wurden in einer Nachfolgestudie weiter behandelt [2049]. Auch langfristig, bis zu einer Dauer von 36 Monaten, zeigte sich eine signifikante Besserung der Xerostomie mit Pilocarpin im Vergleich zur Ausgangssituation. In dieser Erhaltungsstudie brachen 48 Patient*innen (18,4 %) die Therapie wegen Nebenwirkungen – hauptsächlich vermehrtes Schwitzen - ab und 34 (12,8 %) wegen fehlender Wirksamkeit.

11.10.2.2 Speichelersatzmittel

11.108	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad 0	Speichelersatzmittel können für die Therapie der radiogenen Xerostomie eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	[2050], [2051], [2052]	
	Starker Konsens	

In einem systematischen Review von Hahnel et al. (2009) wurden Studien zu Speichelersatzmitteln zusammengestellt und ausgewertet [2052]. Die Studien sind qualitativ sehr heterogen und wurden nur teilweise verblindet oder placebokontrolliert durchgeführt. Die Autor*innen schlussfolgern, dass Speichelersatzmittel auf Mucin-Basis den Produkten auf Basis von Carboxymethylcellulose in ihren klinischen und labortechnischen Eigenschaften überlegen sind. Auch Produkte auf Basis von Leinsamenextrakt (Salinum®) verbessern subjektive Studienendpunkte, die das Kauen, Schlucken, die Geschmacksempfindung und das Sprechen betreffen [2053]. In weiteren Studien wurden die Fertigprodukte BioXtra® als Gel, Zahnpasta und Mundspülung, und Bioté Oral Balance® als Gel, Mundspülung, Zahnpasta und Kaugummi untersucht [2054], [2055], [2028], [2056]. Es wurden unterschiedliche subjektive Xerostomie-assoziierte Endpunkte erfasst. Nur Epstein et al. (1999) bestimmten auch Sialometrie-Daten. Insgesamt waren die Beschwerden der Patient*innen nach der Intervention geringer als vor der Behandlung.

Apperley et al. (2017) untersuchten an 40 Patient*innen ein öliges Speichelersatzmittel auf Basis von Reiskleieöl im Cross-over-Design mit Wasser und einem Präparat auf Methylcellulose-Basis [2050]. In keinem Studienarm konnte eine signifikante Besserung der subjektiv erfassten Endpunkte erreicht werden. Nuchit et al. (2020) testeten ein essbares Gel (oral moisturizing jelly) vs. ein topisch anwendbares Standard-Speichelersatz-Gel in einem randomisierten, einfach verblindeten Setting an 62 Patient*innen mit Xerostomie nach Radiotherapie [2051]. Nach einem und nach zwei Monaten hatten sich subjektive Beschwerden in beiden Gruppen signifikant verbessert. Das essbare Gel war bei der Linderung von Schluckbeschwerden und Mundtrockenheit dem topischen Gel überlegen.

Bei der Anwendung von Speichelersatzmitteln ist jedoch zu beachten, dass diese möglicherweise eine negative Auswirkung auf die Zähne haben können. In experimentellen Arbeiten konnten Zandim-Barcelos et al. (2015) nachweisen, dass manche Speichelersatzmittel zu einer beschleunigten Demineralisierung der Zähne führen [2057].

Für die Auswahl eines bestimmten Präparates gibt es keine Evidenz. Dennoch kann ein Therapieversuch sinnvoll sein und gilt als gelungen, wenn subjektiv für die einzelne Patientin/ den einzelnen Patienten eine Linderung der Beschwerden erreicht wird. Es ist darauf hinzuweisen, dass die regelmäßige Zufuhr von Wasser (zum Spülen oder Trinken) ebenfalls zu Linderung der Beschwerden beiträgt.

11.10.2.3 Akupunktur

Wir verweisen auf die [S3-Leitlinie Komplementärmedizin](#): „Es liegen Daten aus einem systematischen Review über 5 RCTs und einer Metaanalyse über 2 dieser RCTs zur Wirksamkeit von Akupunktur zur Reduktion der subjektiven Symptome der Xerostomie nach einer adjuvanten Radiotherapie bei onkologischen Patienten vor. Akupunktur kann in dieser Situation zur Reduktion der subjektiven Symptome der Xerostomie erwogen werden.“

11.10.2.4 Hyperbare Oxygenierung, hyperbare Sauerstofftherapie

11.109	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Level of Evidence 4	Eine Empfehlung für oder gegen hyperbare Oxygenierung in der Therapie der Xerostomie ist aufgrund unzureichender Evidenz nicht möglich.	
	[2058]	
	Starker Konsens	

In einer Studie von Gerlach et al. (2008) wurde der Verlauf der postradiogenen Xerostomie bei 21 Patient*innen ausgewertet, die zur Prävention oder Therapie der Osteoradionekrose bzw. einer Weichteilnekrose eine hyperbare Sauerstofftherapie erhielten [2058]. Es zeigte sich ein Trend zur Besserung der Symptomatik auf den untersuchten Subskalen des QLQ-C30. Auch Schluckbeschwerden und Geschmacksstörungen besserten sich nach der Therapie signifikant. Ebenso berichteten Patient*innen über einen Anstieg der subjektiv wahrgenommenen Speichelmenge. Dennoch lässt sich aus einer so kleinen Untersuchung allenfalls ein Trend, jedoch keine Therapieempfehlung ableiten.

11.10.2.5 Mesenchymaler Stammzelltransplantation

11.110	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence 4	Eine Empfehlung für oder gegen die Transplantation mesenchymaler Stammzellen aus Fettgewebe in die Glandula submandibularis zur Therapie der Xerostomie ist aufgrund unzureichender Evidenz nicht möglich.	
	[2059]	
	Starker Konsens	

In einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-I/II-Studie wurde bei 30 Patient*innen mit manifester Xerostomie geprüft, ob durch Injektion von mesenchymalen Stammzellen, die zuvor aus Fettgewebe gewonnen wurden, eine Besserung der Speichelproduktion erreicht werden kann [\[2059\]](#). Vier Monate nach dem Eingriff zeigten sich ein Anstieg des unstimulierten Speichelflusses und eine Besserung der subjektiven Wahrnehmung in Bezug auf das Durstempfinden und das Essen fester Nahrung für Patient*innen der Interventionsgruppe. Eine Biopsie zeigte eine Zunahme des serösen Drüsengewebes und eine Abnahme des Fett- und Bindegewebes. Die Daten sind bislang jedoch nicht ausreichend, um die Maßnahme bei Patient*innen mit Xerostomie zu empfehlen.

11.10.2.6 Weitere topische Anwendungen

11.111	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence 4	Eine Empfehlung für oder gegen folgende topische Anwendungen in der Therapie der Xerostomie ist aufgrund unzureichender Evidenz nicht möglich: • Spüllösung aus Malve/Stockrose • zuckerfreies Kaugummi	
	[2060] , [2061] , [2062]	
	Starker Konsens	

Zur Anwendung einer Spüllösung aus Malven- und Stockrosenpulver bei Patient*innen mit Xerostomie wurden zwei randomisiert kontrollierte Studien identifiziert [\[2060\]](#), [\[2061\]](#). Beide Studien haben einen hohen methodischen Standard für die Herstellung der Spüllösung: das Pulver wurde im Labor hergestellt und chemisch kontrolliert, dann im Rahmen der Studie an die Patient*innen mit einer Anleitung ausgehändigt, wie daraus eine Spüllösung herzustellen ist. Die Kontrollgruppe erhielt jeweils ein Standard-Speichelersatzmittel (Hyposalix®), es gab keine Verblindung. Eingeschlossen wurden Patient*innen mit Xerostomie, die sich in der Nachsorge nach der Bestrahlung befanden. In der Studie von Ameri et al. (2016) wurden 62 Patient*innen eingeschlossen, bei Heydarirad et al. (2017) waren es 60. Die Spüllösung wurde gut vertragen, einige Patient*innen brachen wegen Geschmacksproblemen und Übelkeit ab.

In der Studie von Kaae et al. (2020) [\[2062\]](#) wurden 109 Patient*innen mit manifester Xerostomie nach RT/RCT randomisiert. Die Interventionsgruppe sollte regelmäßig zuckerfreies und geschmacksloses Kaugummi kauen, die Patient*innen der Kontrollgruppe erhielten die Standardbehandlung. Als primärer Endpunkt wurde die Verbesserung des stimulierten und des unstimulierten Speichelflusses erfasst, die mittels Sialometrie bestimmt wurde. Nach einem Monat waren diese Werte für beide Gruppen vergleichbar. Allerdings berichteten Patient*innen der Interventionsgruppe über eine bessere Xerostomie-assoziierte Lebensqualität im Alltag, unterwegs und beim Essen (GRIX-Fragebogen, Groningen Radiotherapy-Induced Xerostomia; 14-Punkte Fragebogen).

11.11 Radiogene Pneumonitis

Klinisch manifestiert sich die Strahlenreaktion der Lunge subakut als Pneumonitis und/oder in der Spätreaktion als Lungenfibrose. Die Pathogenese der radiogenen Pneumonitis stellt nach aktuellem Verständnis einen komplexen mehrstufigen Prozess dar, an dem mehrere in der Lunge ansässige Zellen sowie rekrutierte Immunzellen beteiligt sind, die diverse inter- und intrazelluläre Kommunikations- und Signalereignisse initiieren und aufrechterhalten [2063], [2064], [2065], [2066]. Relevante Bestandteile sind hierbei die Freisetzung der „DAMPs“ („damage-associated molecular pattern“) sowie proinflammatorischen Zytokine und Chemokine, die von absterbenden und/oder seneszenten Epithelzellen, Endothelzellen und aktivierten Immunzellen freigesetzt werden [2067], [2068]. Der Zusammenhang von Pneumonitis und Fibrose ist nicht sicher geklärt, jedoch scheinen wichtige Signalkaskaden der TGF-beta-Signalweg, die Aktivierung von SMAD 2/3, der mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK) und der extrazellulären signalregulierten Kinase (ERK)-Signalwege zu sein [2069], [2070], [2071], [2072], [2073], [2074], [2075]. Die Symptomatik der Pneumonitis reicht von geringem Reizhusten und Belastungsdyspnoe bis Fieber, pleuritischen Schmerz und selten bis zum „acute respiratory distress syndrome“ [2069], [2072]. Das bevorzugte bildgebende Verfahren zum Nachweis der radiogenen Pneumonitis ist die Computertomographie (CT), vorzugsweise als hochauflösende Computertomographie (high resolution Computertomographie (HRCT)) [2076], [2077], [2066]. Diese liefert detailliertere Informationen gegenüber der konventionellen röntgenologischen Untersuchung mittels Röntgen Thorax und kann parenchymale Veränderungen und wie auch Veränderungen, die auf das bestrahlte Gebiet beschränkt sind, zeigen [2078], [2079], [2079]. Das HRCT wie auch die Durchführung einer bronchoalveolären Lavage (BAL) sind differenzialdiagnostisch sehr hilfreich und können integrale Bestandteile der Diagnostik sein je nach Schwere der Erkrankung [2080], [2081], [2082]. Aufgrund ähnlicher pulmonaler Veränderungen ist eine akute wie auch latente SARS-Cov-2/Covid-19-Infektion sowie Infektionen mit opportunistischen Erregern (u.a. *Pneumocystis jirovecii*) auszuschließen [2083], [2084], [2085].

Die radiogene Lungenfibrose führt abhängig vom betroffenen Lungenvolumen zu Dyspnoe, pulmonaler Hypertonie und evtl. Cor pulmonale. Bronchialstenosen können nach hohen Gesamtdosen > 74 Gy [2086] mit einer Latenzzeit von Monaten bis Jahren auftreten [2087], [2088], [2089] bzw. bei hohen Einzeldosen von 20 - 22 Gy [2090].

Von der klassischen Pneumonitis sind die seltene Pneumonitis vom Hypersensitivitäts-Typ oder strahleninduzierte Cryptogen-organizing pneumonia (COP), früher Bronchiolitis obliterans organisierende Pneumonie (BOOP) [2091], zu differenzieren [2092], [2093], [2094], [2095], [2096], [2097], [2098], [2099], [2100], [2101], [2102]. Letztere tritt meist bei Patientinnen mit Mammakarzinom mehrere Monate nach Strahlentherapie auf und ist durch wandernde Infiltrate in- und außerhalb des Strahlenfeldes ipsi- und kontralateral gekennzeichnet. Sie ist mit Glukokortikoidtherapie reversibel und bleibt ohne Langzeitfolgen [2103], ohne dass der Nutzen der Glukokortikoidtherapie wirklich belegt ist [2104].

Im Sinne eines Recall-Phänomens kann eine Pneumonitis auch lange nach Bestrahlung, nach Chemo- oder Immunotherapie oder zielgerichteter Therapie z.B. mit Taxanen, Gemcitabin oder Tyrosinkinase-Inhibitoren (Erlotinib, Gefitinib, Sunitinib und Folgesubstanzen) auftreten [2105], [2106], [2091], [2107], [2108], [2109], [2110], [2111], [2112], [2113].

Bei therapierefraktären Patient*innen stehen neben der radiogenen Pneumonitis weitere Differenzialdiagnosen zur Diskussion, die ggfs. eine bronchoalveoläre Lavage bzw. bronchoskopische Biopsie erforderlich machen [2081], [2114].

Risikofaktoren

Das Risiko einer symptomatischen Pneumonitis steigt mit Dosis und bestrahltem Lungenvolumen an [2115], [2116]. Patient*innenspezifische Faktoren (höheres Alter der Patientin/ des Patienten, eingeschränkte Lungenfunktion vor Therapiebeginn mit $FEV1 \leq 60\%$ Ist/Soll, niedriger pO_2) sind zu berücksichtigen [2117], [2118], [2119], [2088], [2120], [2121], [2107], [2122], [2115].

Obwohl Nikotin einen protektiven Effekt für die entzündliche Komponente der Pneumonitis hat und die Pneumonitisrate zu senken scheint [2123], [2124], [2125], [2126], [2127], [2122], [2116], wird Nikotinkarenz angeraten, um eine Verbesserung der Lungenfunktion zu erreichen und das Risiko von Zweittumoren zu reduzieren [2128].

Eine zusätzliche Chemotherapie, vor allem mit Docetaxel und Gemcitabin [2105], [2106], [2091], [2129], [2130] kann das Risiko einer Pneumonitis oder einer Lungenfunktionsverschlechterung erhöhen (in einigen Untersuchungen bis zu dem Faktor 2) [2123], [2131], [2132], [2099], [2133], [2134], [2135], [2136], [2137], [2138], [2091], [2122].

Es ist bekannt, dass Tamoxifen das Fibrosiserisiko erhöhen kann [2139], [2140], [2137], [2118], [2141], [2072], [2142]. Auch Bevacizumab, Erlotinib und andere Tyrosinkinase-Inhibitoren können zu Pneumonitis führen, weswegen eine simultane Gabe zur Radiotherapie nach Möglichkeit zu vermeiden ist [2143], [2144], [2145], [2146], [2147]. Auch die simultane Gabe von Interferon erhöht die Lungentoxizität [2148].

In einer Metaanalyse individueller Patient*innendaten von 836 Patient*innen mit NSCLC und simultaner Strahlentherapie wurden Therapie mit Carboplatin/Paclitaxel (versus Cisplatin/Etoposid) (OR 3,33; $p < 0,001$), das Volumen der Lunge, das ≥ 20 Gy erhält (V20), (OR 1,03; pro 1 % Zunahme, $p = 0,008$) und als Trend das Alter (OR 1,24; pro Dekade, $p = 0,09$) als Risikofaktoren identifiziert. In der recursive partitioning analysis (RPA) hatte Patient*innen im Alter > 65 Jahre mit Carboplatin/Paclitaxel das höchste Pneumonitisrisiko [2122].

Der Verlust der Lungenfunktion kann bei lungengesunden Patient*innen mit der mean lung dose (MLD) abgeschätzt werden (1 Gy MLD entspricht einem Verlust von ca. 1 % $FEV1$ oder $DLCO$), ist aber bei Patient*innen mit Lungenkarzinom und pulmonaler Komorbidität schwer vorherzusagen [2149], [2150], [2151], [2152], [2153], [2154], [2120]. Die Lungenfunktion kann 18 - 24 Monate nach Therapieende noch weiter absinken [2155], [2120], [2156].

11.11.1 Prophylaxe der radiogenen Pneumonitis

11.11.1.1 Amifostin

11.112	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Amifostin kann zur Verminderung der Inzidenz einer akuten Pneumonitis bei Radiochemotherapie eingesetzt werden. (OFF-LABEL)	
Level of Evidence 2	[2157] , [2022] , [2158] , [2159] , [1050]	
	Starker Konsens	

11.113	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Amifostin sollte nicht zur Prophylaxe der Pneumonitis oder Fibrose bei alleiniger Radiotherapie eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	[2157]	
	Starker Konsens	

Amifostin wirkt als Radikalfänger. Es senkt die Rate der klinisch apparenten akuten Pneumonitis bei simultaner Radio(chemo)therapie von Lungenkarzinomen. Die Aussagekraft der sechs verfügbaren Studien ist allerdings begrenzt. Pneumonitis oder Lungentoxizität war in drei von sechs Studien der Endpunkt. In keiner dieser Studien waren Zeitpunkt und Art der Evaluation prädefiniert, kompetitive Risikofaktoren (RT-Dosis, Volumen) berücksichtigt oder Placebokontrollen durchgeführt [\[2157\]](#), [\[2022\]](#), [\[2158\]](#), [\[1050\]](#). In der größten Studie (n = 242) mit identischer Radiochemotherapie in beiden Armen wurde lediglich „late lung toxicity“ statistisch ausgewertet [\[2159\]](#). In keiner Studie wurde die Rate klinisch oder radiologisch erkennbarer subakuter oder später Lungentoxizität durch Amifostin reduziert. Pneumonitis / Lungentoxizität wurde in der Practice Guideline zu Chemo- und Radioprotektoren der American Society of Clinical Oncology nicht berücksichtigt.

Amifostin kann unerwünschte Wirkungen wie Nausea und Hypotension bis hin zu Myokardinfarkt haben.

Ein tumorprotektiver Effekt wurde diskutiert: Die einzige Studie, die einen Unterschied von 50 % in der mittleren Überlebenszeit bei Radiochemotherapie von Lungenkarzinomen als Endpunkte untersuchte, wurde abgebrochen [\[2159\]](#). Die Analyse der sieben Amifostinstudien von Lungenkarzinompatient*innen mit Radio- oder Radiochemotherapie ergab keinen Anhalt für eine Tumorwirkung, gemessen am

radiomorphologischen Ansprechen des Tumors [\[2160\]](#). Ein tumorprotektiver Effekt kann weitgehend ausgeschlossen werden [\[2161\]](#), [\[2157\]](#).

11.11.1.2 Angiotensin Converting Enzym- Inhibitor - Captopril

11.114	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 2	Für die Anwendung von Captopril /Lisinopril zur Prophylaxe der radiogenen Pneumonitis liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.	
	[2162] , [2163] , [2164] , [2165] , [2166] , [2167]	

Captopril, ein ACE-Inhibitor, wirkt als Radikalfänger und kann die Lungenreaktion modulieren. Nach Ganzkörperbestrahlung zur Konditionierung und Knochenmarktransplantation reduzierte Captopril in einer placebokontrollierten Phase-II-Studie signifikant die Rate an Lungenfibrose dauerhaft über Jahre [\[2162\]](#). Zwei retrospektive Kohortenuntersuchungen, die die Pneumonitisrate der Patient*innen, die inzidentell ACE-Inhibitoren einnahmen (65 von 413 bzw. 62 von 162 Patient*innen mit Lungenkarzinom), mit den zeitgleich behandelten Patient*innen verglichen, ergaben Hinweise auf einen möglichen protektiven Effekt der ACE-Hemmer (LoE 4) [\[2165\]](#), [\[2164\]](#).

Sowohl die Phase-II-Studie RTOG 0123 [\[2167\]](#), die randomisiert eine einjährige Erhaltungstherapie mit Captopril versus Placebo nach Radiotherapie in Stadium I-III NSCLC/SCLC untersuchte, als auch die randomisierten Phase-I/II-Studie (NCT01880528, Alliance MC1221, [\[2166\]](#)) wurde aufgrund geringer Rekrutierung vorzeitig geschlossen. Ein zusätzlicher Erkenntnisgewinn konnte nicht gezeigt werden.

11.11.1.3 Beclometason und Pentoxifyllin

11.115	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 2	Für die Anwendung von inhalativem Beclometason und Pentoxifyllin zur Prophylaxe der radiogenen Pneumonitis liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.	
	[2168] , [2169] , [2170] , [2171]	
	Starker Konsens	

Glukokortikoide

In einer kleinen prospektiven, kontrollierten Studie war die Inhalationstherapie mit Beclometason der systemischen Dexamethason-Therapie als präventive Therapie überlegen [\[2168\]](#). Ein Placebo-Kontrollarm fehlte. Damit kann ein Benefit des

inhalativen Glukokortikoids Beclometason im Vergleich zu oralem Glukokortikoid (Prednisolon) nicht sicher belegt werden.

Pentoxifyllin

Pentoxifyllin ist ein Xanthinderivat, das die Thrombozytenaggregation hemmt, Gefäße dilatiert und die Entzündungsreaktion durch Inhibition des tumor necrosis factor α (TNF α) und des Interleukins vermindert [2172], [2173], [2174], [2175]. In einer kleinen placebokontrollierten Phase-II-Studie reduzierte Pentoxifyllin die klinische Pneumonitis und verringerte den Lungenfunktionsverlust nach sechs Monaten (klinisch, DLCO) [2171]. Ähnliche Effekte zeigten sich in zwei weiteren kleinen Studien [2169], [2170]. Die kleinen Patient*innenzahlen, die heterogenen Kollektive und die verschiedenen Endpunkte erlauben keine Aussage über die Wirksamkeit der Substanz.

11.11.1.4 Nintedanib

11.116	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence 2	Für die Anwendung von Nintedanib zur Prophylaxe der radiogenen Pneumonitis liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.	
	[2176]	
	Starker Konsens	

Nintedanib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor und Angiokinasehemmer, der die Rezeptoren für den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), den Fibroblasten-Wachstumsfaktor (FGF) und den Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) blockiert. Aufgrund der antifibrotischen und antiinflammatorischen Wirkung von Nintedanib sind zahlreiche klinische Studien bei verschiedenen Lungenerkrankungen durchgeführt worden [2177], [2178]. In einer randomisierten Phase-II-Studie (NCT02496585) wurde die Anwendung von Nintedanib versus Placebo nach Abschluss der Radiotherapie zur Prophylaxe der radiogenen Pneumonitis untersucht. Aufgrund mangelnder Rekrutierung sowie Änderung des Therapiestandards in Folge der PACIFIC-Studie wurde die Studie vorzeitig beendet, sodass keine Aussagen über die Wirksamkeit der Substanz vorliegen [2179], [2176].

Weitere Substanzen

Weitere Protektoren gegen die Entzündungsreaktion und/oder Fibrose (Superoxiddismutase, Oxyphenbutazon, Vitamin D) sind klinisch nicht ausreichend untersucht (LoE 4) [2180], [2135], [2181].

11.11.2 Therapie der radiogenen Pneumonitis und Fibrose

11.11.2.1 Radiogene Pneumonitis - Glukokortikoide, Antibiose, Azathioprin, Cyclosporin A

11.117	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Die radiogene Pneumonitis sollte entsprechend dem klinischen Schweregrad symptomatisch mit Glukokortikoiden behandelt werden. Die systemische Therapie sollte über mehrere Wochen bis Monate erfolgen und langsam reduziert werden (mögliches Dosisschema siehe Tabelle 88).	
	Starker Konsens	

11.118	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei geringgradiger Pneumonitis kann alternativ zur systemischen Therapie eine inhalative Therapie mit Glukokortikoid (Budesonid) erwogen werden.	
	Starker Konsens	

11.119	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Eine prophylaktische Gabe von Antibiotika kann in Abhängigkeit von Komorbidität und erhöhtem Risiko einer bakteriellen Infektion gegeben werden.	
	Starker Konsens	

11.120	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Azathioprin und Cyclosporin A können bei Versagen der Glukokortikoidtherapie oder zur Reduktion der Glukokortikoiddosis eingesetzt werden. (beide OFF-LABEL)	
	Starker Konsens	

11.11.2.2 Fibrose

11.121	Evidenzbasiertes Statement	geprüft 2025
Level of Evidence 4	Eine effektive medikamentöse Therapie der radiogenen Lungenfibrose ist nicht bekannt.	
	[2182] , [2131] , [2183] , [2184]	
	Starker Konsens	

Glukokortikoide reduzieren die Symptomatik der Pneumonitis, sie beeinflussen die Ausbildung der Fibrose wahrscheinlich nicht [\[2097\]](#), [\[2185\]](#), [\[2117\]](#), [\[2184\]](#). Ein mögliches Therapieschema für die Behandlung der Pneumonitis zeigt [Tabelle 88](#). Basierend auf den Daten einer kleinen retrospektiven Studie kann eine topische Therapie mit Budesonid zur Vermeidung von systemischen Nebenwirkungen von Glukokortikoiden bei geringgradiger Pneumonitis (CTCAE 'II) erwogen werden [\[2186\]](#). Im Rahmen der Studie (n = 24) erfolgte eine 14-tägige Therapie mit Budesonid, die ein Therapieansprechen bei 75 % der Patient*innen zeigte. Bei fehlendem Ansprechen erfolgt zeitnah die Einleitung einer oralen Therapie mit Glukokortikoiden.

Im Einzelfall kann die Glukokortikoiddosis durch zusätzliche Gabe von Azathioprin oder Cyclosporin A reduziert werden [\[2131\]](#), [\[2183\]](#). Eine prophylaktische Gabe von Antibiotika steht bei erhöhtem Risiko von zusätzlichen Infektionen z.B. bei stenosierenden Prozessen zur Diskussion [\[2182\]](#). Auch bei fehlendem Ansprechen auf die Therapie ist eine zusätzliche Infektion, z.B. Mykose, auszuschließen (bronchoalveoläre Lavage).

Tabelle 88: Mögliches Therapieschema für die Behandlung der Pneumonitis

Behandlung in Tagen	Therapie mit Prednisolon
1 - 4	60 mg/ die
5 - 8	30 mg/ die
9 - 14	12 mg/ die
15 - 42	6 mg/ die

11.12 Radiotherapie-induzierte Nausea und Emesis

Nausea und Emesis (Übelkeit und Erbrechen) zählen lokalisationsbezogen zu den am stärksten belastenden Nebenwirkungen einer Radiotherapie. Intensität und Dauer der Symptomatik sind abhängig u.a. von der Art der eingesetzten Radiotherapie, der Dosis, des bestrahlten Gebietes (Volumen) und der Kombination mit Chemotherapie [2187].

11.12.1 Klinisches Erscheinungsbild

Zum Symptomkomplex gehören Übelkeit, Würgereiz und Erbrechen. Die Intensität von Übelkeit und Erbrechen wird international nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) in vier Schweregraden klassifiziert (untenstehende Tabelle). In antiemetischen Therapiestudien wird allerdings fast ausschließlich als Kriterium des Ansprechens die „Complete Response“ (CR) also „kein Erbrechen und kein Gebrauch antiemetischer Notfallmedikation („Rescue-Medikation“)“ verwendet.

Tabelle 89: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 5)

Kriterium	Grad 0	Grad 1 <i>mild</i>	Grad 2 <i>mäßig</i>	Grad 3 <i>schwerwiegend</i>	Grad 4 <i>lebensbedrohlich</i>
Übelkeit	keine Übelkeit	etwas, Nahrungsaufnahme nicht eingeschränkt	mäßig, Nahrungsaufnahme eingeschränkt	stark, keine Nahrungsaufnahme	-
Erbrechen	kein Erbrechen	1 - 2 x /Tag	3 - 5 x / Tag	mehr als 6 x /Tag	lebensbedrohlich

11.12.2 Definition von Nausea und Emesis

11.122	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Nausea und Emesis werden nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Symptomatik in drei Formen eingeteilt: akut: Auftreten innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Strahlentherapie verzögert: Auftreten später als 24 Stunden nach Beginn der Strahlentherapie antizipatorisch: Folge einer klassischen Konditionierung ausgelöst durch externe Faktoren wie Geruch, Geschmack und visuelle Eindrücke, durch psychische Faktoren wie Angst und Anspannung oder geprägt durch Übelkeit und Erbrechen bei einer vorherigen medikamentösen Tumorthherapie und/oder Strahlentherapie.	
	Starker Konsens	

11.12.3 Diagnostik

siehe dazu [Kapitel 5](#)

11.12.4 Inzidenz

Im Gegensatz zu aggressiven Chemotherapien ist das Erbrechen unter Strahlentherapie in Inzidenz und Intensität verhältnismäßig geringer ausgeprägt. Allerdings können die emetischen Episoden durch die meist mehrwöchige Behandlung subjektiv ebenso belastend sein. Beobachtungsstudien legen eine Inzidenz der Emesis bei Strahlentherapie von ca. 7 - 28 % nahe. Die Rate von Nausea liegt mit ca. 40 % ungleich höher. Bei Patient*innen mit oberer Abdomenbestrahlung wird die Inzidenz der Nausea sogar mit 66 % angegeben [\[2188\]](#), [\[2187\]](#).

11.12.5 Risikofaktoren

Dominierender Risikofaktor für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen ist die Strahlentherapie selbst. Zusätzlich wird durch patient*innenspezifische Risikofaktoren das Emesis-Risiko erhöht (siehe auch [Kapitel 5](#)).

11.12.5.1 Strahlentherapiespezifische Risikofaktoren

Die Intensität dieser Nebenwirkungen wird von mehreren Faktoren beeinflusst (siehe nachfolgende Tabelle).

Tabelle 90: Strahlentherapiespezifische Faktoren des emetogenen Risikos

Faktor
Lokalisation der Strahlentherapie
Strahlentherapievolumen
Einzel- und Gesamtstrahlentherapie Dosis/Fraktionierung
Strahlentherapietechnik

11.12.5.2 Risikokategorien

Für die Klassifikation des intrinsischen Risikos der Strahlentherapie hat sich, analog der Chemotherapie-induzierten Nausea und Emesis (CINV), eine Kategorisierung in vier Risikostufen durchgesetzt. Diese beschreibt die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Erbrechen ohne antiemetische Prophylaxe und orientiert sich an der Lokalisation der Bestrahlung [2189], [258].

11.123	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2025
EK	Die antiemetische Prophylaxe richtet sich nach dem Emesis-Risiko der Strahlentherapie, abhängig von der bestrahlten Körperregion: Emesis-Risiko hoch: Ganzkörperbestrahlung Emesis-Risiko moderat: in Abhängigkeit der Technik: oberes Abdomen, kraniospinal Emesis-Risiko gering: Becken, Hirn, HNO, Thorax Emesis-Risiko minimal: Extremitäten, Brust	
	Konsens	

Kombinierter Radiochemotherapie

Bei kombinierter Radiochemotherapie richtet sich die antiemetische Prophylaxe nach der jeweiligen höchsten erzielten Risikoklasse der Radiotherapie oder der Chemotherapie. Bei z.B. kombinierter Radiochemotherapie mit Cisplatin ist die emetogene Potenz von Cisplatin ausschlaggebend für die antiemetische Prophylaxe [2189], [258], [2190], [2191].

11.12.5.3 Patient*innenindividuelle Risikofaktoren

Wie auch bei der CINV ist ein patient*innenbezogenes risikostratifiziertes Vorgehen unter Berücksichtigung der genannten patient*innenindividuellen Risikofaktoren nicht etabliert, obgleich es eine gute Risikoabschätzung erlaubt (siehe nachfolgende Tabelle) [2192], [253].

Tabelle 91: Patient*innenindividuelle Risikofaktoren

Faktor	Risiko von Übelkeit und Erbrechen
Geschlecht	höher bei Frauen
Alter	höher bei jüngeren Patient*innen
allgemeiner Gesundheitszustand	höher bei schlechtem Gesundheitszustand
Vorgeschichte von Übelkeit und Erbrechen	höher bei Patient*innen mit Vorbelastung auch in einer vorherigen Chemotherapie

Faktor	Risiko von Übelkeit und Erbrechen
Tumorstadium	höher bei höherem Tumorstadium
Ängstlichkeit	höher bei ängstlichen Patient*innen

11.12.6 Prophylaxe der Radiotherapie-induzierten Nausea und Emesis

Die Strategie der Antiemese ist vor Beginn der Strahlentherapie klar zu definieren und umzusetzen. Standard ist die Prophylaxe, basierend auf der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen der geplanten Strahlentherapie. Die wesentlichen zur Verfügung stehenden Antiemetika werden im [Kapitel 5](#) diskutiert.

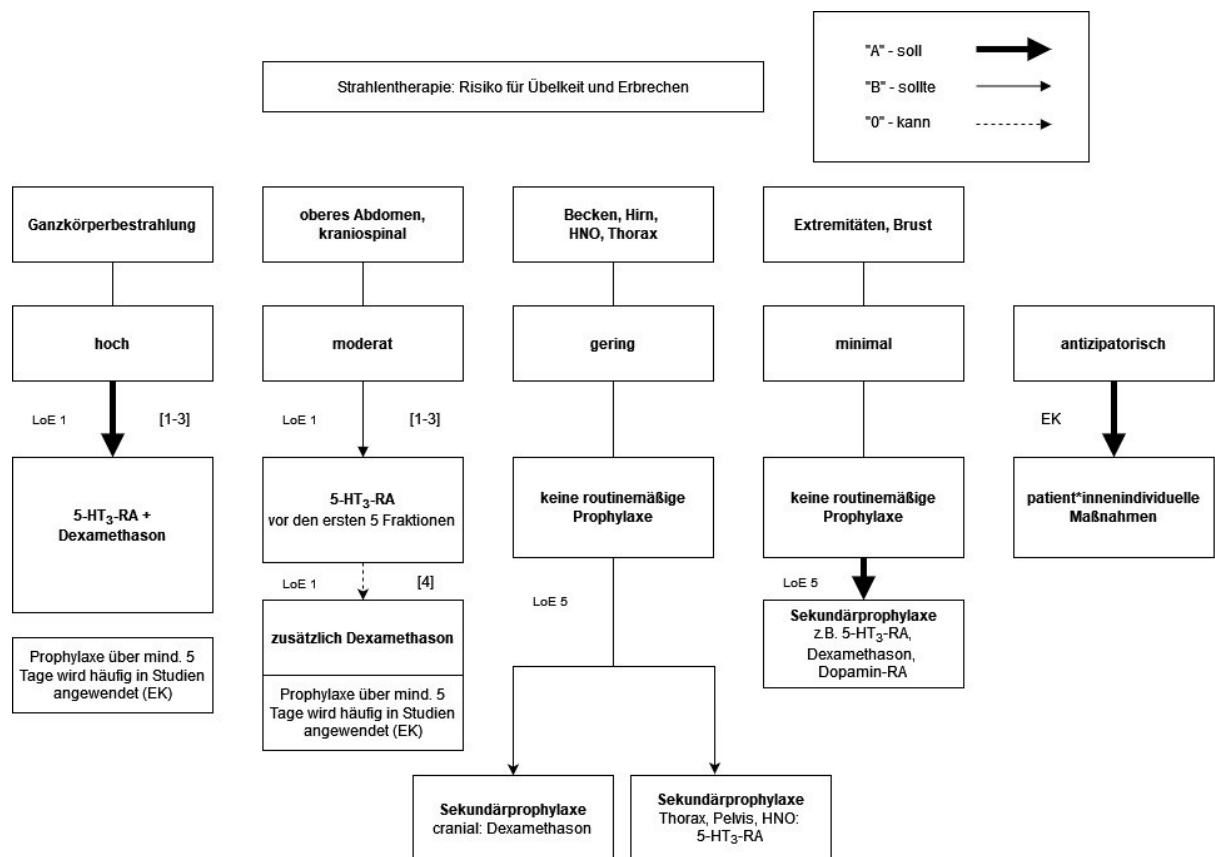


Abbildung 10: Zusammenfassung der antiemetischen Prophylaxe bei Bestrahlung*

*Bei kombinierter Radiochemotherapie richtet sich die antiemetische Prophylaxe nach der jeweiligen höchsten erzielten Risikoklasse der Radiotherapie oder der Chemotherapie. Bei z.B. kombinierter Radiochemotherapie mit Cisplatin ist die emetogene Potenz von Cisplatin ausschlaggebend für die antiemetische Prophylaxe. In diesem Fall wird eine Prophylaxe mit einem 5-HT₃-RA, Dexamethason und NK₁-RA empfohlen [\[2189\]](#), [\[2191\]](#).

[1] Hesketh et al. 2020 [\[258\]](#), [2] Ruhlmann et al. 2023 [\[2189\]](#),

[3] Li et al. 2017 [\[2193\]](#), [4] Wong et al. 2006 [\[2194\]](#)

11.12.6.1 Hoch emetogene Strahlentherapie

11.124	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Bei einer hoch emetogenen Strahlentherapie soll vor der Strahlentherapie eine Prophylaxe mit einem 5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten und einem Glukokortikoid erfolgen.	
Level of Evidence 1	[258] , [2189] , [2193]	
	Starker Konsens	

11.125	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Über die optimale Dauer der antiemetischen Prophylaxe ist keine evidenzbasierte Aussage möglich. Eine Prophylaxe über mindestens fünf Tage wird häufig in Studien angewendet.	
	Starker Konsens	

Li et al. 2017 bezieht sich bei Patient*innen, die eine Ganzkörperbestrahlung erhielten, auf Spitzer et al. 1994 [\[2195\]](#) sowie Prentice et al. 1995 [\[2196\]](#): 5-HT₃-RA waren wirksamer als Placebo oder eine Kombination aus Metoclopramid, Dexamethason und Lorazepam [\[2193\]](#). Die Hinzunahme von Dexamethason zu einem 5-HT₃-RA bei hoch emetogener Strahlentherapie basiert auf Studien bei moderat emetogener Strahlentherapie [\[2194\]](#).

Die optimale Dauer der antiemetischen Prophylaxe wurde in keiner Studie vergleichend untersucht, meist erfolgt eine Applikation über mindestens fünf Tage. In der ASCO-Guideline von 2020 wird eine Applikation der Antiemese an jedem Tag der hoch emetogenen Bestrahlung und am Tag nach der Bestrahlung empfohlen [\[258\]](#).

11.12.6.2 Moderat emetogene Strahlentherapie

11.126	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad B	Bei einer moderat emetogenen Strahlentherapie sollte vor der Strahlentherapie eine Prophylaxe mit einem 5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten erfolgen.	
Level of Evidence 1	[258] , [2193] , [2189]	
	Starker Konsens	

11.127	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei einer moderat emetogenen Strahlentherapie kann zusätzlich die Gabe eines Glukokortikoids erwogen werden.	
Level of Evidence 1	[2194]	
	Starker Konsens	

11.128	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Über die optimale Dauer der antiemetischen Prophylaxe ist keine evidenzbasierte Aussage möglich. Eine Prophylaxe über mindestens 5 Tage wird häufig in Studien angewendet.	
	Starker Konsens	

In der Metaanalyse von Li et al. 2017 [\[2193\]](#) wurden 17 randomisiert, kontrollierte Studien ausgewertet. Bei Patient*innen, die eine Strahlentherapie des Abdomens/Beckens erhielten, war die Prophylaxe mit einem 5-HT₃-RA signifikant wirksamer als Placebo [\[2197\]](#), [\[2198\]](#), [\[2199\]](#) oder Dopamin-RA [\[2200\]](#), [\[2201\]](#), [\[2202\]](#), sowohl was die vollständige Kontrolle des Erbrechens (OR: 0,49; 95 % KI: 0,33 - 0,72 bzw. OR: 0,17; 95 % KI: 0,05 - 0,58) als auch bei der vollständigen Kontrolle der Übelkeit (OR: 0,43; 95 % KI: 0,26 - 0,70 bzw. OR: 0,46; 95 % KI: 0,24 - 0,88). Die Prophylaxe mit einem 5-HT₃-RA war ebenfalls wirksamer als die Rescue-Therapie [\[2203\]](#) oder Dopamin-RA plus Dexamethason [\[2204\]](#). Die Hinzunahme von Dexamethason über fünf Tage zu einem 5-HT₃-RA bei moderat emetogener Strahlentherapie hat zwar den primären Endpunkt der Studie verfehlt (Kontrolle Nausea 50 % vs. 38 % mit Placebo; Kontrolle Erbrechen 23 % vs. 12 %), war aber bei den sekundären Endpunkten der alleinigen 5-HT₃-RA-Prophylaxe überlegen (z.B. Rescue-Medikation, QoL) [\[2194\]](#).

11.12.6.3 Gering emetogene Strahlentherapie

11.129	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Bei einer gering emetogenen Strahlentherapie sollte erst bei Auftreten von Übelkeit oder Erbrechen eine Rescue-Therapie mit • Dexamethason bei Bestrahlung des Hirns, • 5-HT₃-Rezeptorantagonist bei Bestrahlung von Thorax, Becken oder Kopf/ Hals erfolgen.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

Diese Empfehlung, die von der ASCO-Leitlinie [258] adaptiert ist, begründet sich auf eine Expert*innenempfehlung. Eine Auswahl des Antiemetikums unter Berücksichtigung der bestrahlten Region entspricht der klinischen Praxis. So vermag die Gabe von Dexamethason zusätzlich zum antiemetischen Effekt einem Hirnödem vorbeugen.

11.12.6.4 Minimal emetogene Strahlentherapie

11.130	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Bei einer minimal emetogenen Strahlentherapie soll erst bei Auftreten von Übelkeit oder Erbrechen eine Rescue-Therapie erfolgen.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

11.12.6.5 Antizipatorische Übelkeit und Erbrechen

siehe dazu [Kapitel 5](#)

11.12.7 Therapie der Radiotherapie-induzierten Nausea und Emesis

Kommt es trotz antiemetischer Prophylaxe nach der Strahlentherapie zu Übelkeit und/oder Erbrechen, ist zu überprüfen, ob die Patientin/ der Patient eine leitliniengerechte Antiemese erhalten hat. Die weitere therapeutische Herangehensweise ist hierbei unabhängig vom emetogenen Potential des Strahlentherapie [2192].

Vergleiche dazu auch [Kapitel 5](#)

11.131	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Bei anhaltender Übelkeit oder Erbrechen unter und nach Strahlentherapie trotz optimaler Antiemese und sichergestellter Therapieadhärenz sind parallel zur medikamentösen Therapie andere Ursachen zu bedenken. (siehe Tabelle 92)	
	Starker Konsens	

Tabelle 92: Differenzialdiagnosen der Ursachen von Übelkeit und Erbrechen

Endokrine Ursachen	Gastrointestinale Störungen	Infektion/Toxine (Beispiele)
Hypoglykämie diabetische Ketoazidose Erkrankungen der Schilddrüse Erkrankungen der Nebenschilddrüse Morbus Addison	gastroösophagealer Reflux funktionelle Dyspepsie Ulkus gastrointestinale Obstruktion Gastroparese intestinale Pseudoobstruktion Dumping-Syndrom Reizdarmsyndrom Lebensmittelunverträglichkeiten Cholezystitis/Gallenkolik Hepatitis Pankreatitis A. Mesenterica-superior -Syndrom Appendizitis Fehlbesiedlung des Dünndarms Dysbiose gastrointestinale Graft-versus Host-Reaktion	Rotaviren, Noroviren, Salmonellen, Campylobacter, Staphylokokken, E. coli Alkoholabusus Nikotin
Kardiale Ursachen	Labyrintherkrankungen	Metabolische Störungen
hypertensive Krise Myokardinfarkt Kardiomyopathie	Affektion der Labyrinthfunktion Malignom	Elektrolytstörungen Hyperkalzämie Porphyrrie Refeeding-Syndrom

		Urämie
Pharmaka (Beispiele)	Psychiatrische Erkrankungen	Zentralnervöse Störungen
Acetylsalicylsäure Antibiotika Antiarrhythmika Antihypertensiva Digitalis Eisenpräparate Hypervitaminose Levodopa nicht-steroidale Antirheumatika Opiate orale Antidiabetika orale Kontrazeptiva Urikostatika/Urikosurika	Anorexia/Bulimia nervosa Depression	Hirndruck Malignom Infektion/ Abszess Blutung Hydrozephalus Migräne
Schwangerschaft	starker Schmerz	Postoperatives Erbrechen (PONV)
Zyklisches Erbrechen		
Quelle: [253]		

11.132	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei unzureichend kontrollierter Übelkeit und/oder Erbrechen trotz antiemetischer Prophylaxe während eines Therapiezyklus sollte keine Dosiserhöhung der 5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten über die empfohlene Tagesdosis hinaus erfolgen.	
	Starker Konsens	

11.133	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Die Gabe eines Antiemetikums der gleichen Substanzklasse sollte nicht erfolgen.	
	Starker Konsens	

Rescueantiemese

11.134	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2025
EK	Nach Versagen der empfohlenen antiemetischen Prophylaxe bei Strahlentherapie stehen folgende Medikamente als Rescue-Antiemese zur Verfügung (z.B.): Neurokinin₁-Rezeptorantagonisten (OFF-LABEL): • Aprepitant • Fosaprepitant • Fosnetupitant • Netupitant + Palonosetron (fixe Kombination) • Fosnetupitant + Palonosetron (fixe Kombination) Neuroleptika und andere Dopamin-Rezeptor-Antagonisten: • Metoclopramid • Haloperidol (OFF-LABEL) • Levomepromazin • Alizaprid Benzodiazepine: • Lorazepam • Alprazolam H1-Blocker: • Dimenhydrinat Medizinische Cannabinoide	
	Starker Konsens	

Die Hintergrundinformationen sind dem Kapitel Tumorthherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen zu entnehmen. Die Empfehlung zur Rescue-Antiemese unterscheidet sich in einem Punkt, dem Einsatz von Neurokinin₁-Rezeptorantagonisten (NK₁-RA). Der Einsatz von NK₁-RA ist bisher bei der alleinigen Strahlentherapie nicht im randomisierten Design geprüft und stellt deswegen zusätzlich eine Rescue-Medikation dar.

Zu beachten ist, dass der Einsatz des NK₁-RA bei der kombinierten Radiochemotherapie (Cisplatin) bisher in zwei Studien erfolgreich geprüft wurde [\[2205\]](#), [\[2191\]](#) und deswegen auch in diesem Setting empfohlen wird.

11.12.8 Antiemetika

Die einzelnen Antiemetika sind im [Kapitel 5](#) ausführlich beschrieben und ihre Dosierung und mögliches Interaktionspotential aufgeführt.

11.13 Strahlenfolgen an Gehirn und Rückenmark

Die Strahlentherapie stellt nach wie vor eine der effizientesten und schonendsten Therapiemethoden von primären (z.B. Gliome) oder sekundären (z.B. Metastasen) ZNS-Tumoren dar. Über die Jahre ist dabei ein Paradigmenwechsel erfolgt, im Rahmen dessen großflächige, unspezifische Bestrahlungsvolumina (z.B. Ganzhirnbestrahlung) durch ziel- und punktgenaue (hochkonformale) Bestrahlungen ersetzt wurden, ohne dass Überlebensraten davon beeinflusst wurden. Großflächige Ganzhirnbestrahlungen werden nur noch im Einzelfall angewendet, um kognitive Nebenwirkungen zu minimieren. Entsprechend hat sich auch das Nebenwirkungsspektrum geändert.

Insbesondere großvolumige Bestrahlungen können frühe (akute), verzögerte (subakute) und späte (chronische) Nebenwirkungen hervorrufen. Während akute und subakute Strahlenfolgen meist reversibel sind, sind chronische Nebenwirkungen in der Regel irreversibel [\[2206\]](#), [\[2207\]](#), [\[2208\]](#), [\[2209\]](#), [\[2210\]](#), [\[2211\]](#), [\[2212\]](#), [\[2213\]](#).

Gehirn

Frühe und verzögerte Strahlenfolgen am Gehirn zeigen sich vor allem als Folge von Störungen der Blut-Hirn-Schranke (BHS), die ein vasogenes Ödem im Interzellulärraum des Marklagers induzieren können. Hierdurch kann es zu einer Zunahme von Kopfschmerzen, fokalen neurologischen Ausfällen, epileptischen Anfällen oder einem gesteigerten, intrakraniellen Druck kommen [\[2214\]](#), [\[2215\]](#). Das Risiko chronischer Strahlenfolgen hängt sowohl von der applizierten Gesamtdosis, der täglichen Einzeldosis und dem Bestrahlungsvolumen als auch von Patient*innenfaktoren wie Alter, Begleiterkrankungen und -medikation ab [\[2206\]](#), [\[2207\]](#), [\[2208\]](#), [\[2209\]](#), [\[2210\]](#), [\[2211\]](#), [\[2213\]](#).

Die klinisch bedeutsamsten Nebenwirkungen sind Radionekrosen und neurokognitive Defizite. Radionekrosen treten in allen zeitlichen Intervallen nach einer Radiotherapie auf und sind bildgebend nur schwer von temporären und reversiblen Schrankenstörungen („Pseudoprogressionen“) oder von „echten“ Tumorrezidiven zu unterscheiden [\[2216\]](#). Zur sicheren, nicht-invasiven Diagnosesicherung fehlen zuverlässige Methoden, daher variiert die Inzidenz. Abhängig von ihrer Lokalisation kann sich eine Radionekrose vielfältig klinisch manifestieren [\[2217\]](#), [\[2218\]](#).

Neurokognitive Defizite können bereits wenige Monate nach der Bestrahlung festgestellt werden und können hinsichtlich ihrer Ausprägung von geringer Beeinträchtigung des verbalen, visuellen oder räumlichen Gedächtnisses bis hin zur manifesten Demenz rangieren [\[2219\]](#), [\[2220\]](#), [\[2221\]](#), [\[2222\]](#), [\[2223\]](#), [\[2224\]](#), [\[2225\]](#), [\[2226\]](#), [\[2227\]](#), [\[2228\]](#). Mechanistisch scheint die Ursache der Kognitionsdefizite ein Schaden von strahlensensiblen neuronalen Vorläuferzellen in der subgranularen Zone des Hippocampus zu liegen [\[2229\]](#), [\[2230\]](#).

Rückenmark

Frühe Strahlenfolgen am Myelon sind selten und treten meist durch Zunahme des perifokalen Ödems bei der Bestrahlung para- oder intraspinaler Tumoren auf. Mechanistisch handelt es sich um eine (meist reversible) Demyelinisierung mit charakteristischer Klink (Lhermitte-Zeichen). Bereits bestehende motorische und sensible Querschnittssymptome können sich verschlechtern. Die Therapie folgt den üblichen Richtlinien der antiödematösen Therapie. Verzögerte Strahlenfolgen am Myelon äußern sich durch Dys- und Paraesthesien entlang der Wirbelsäule, teilweise

mit Ausstrahlung in die Extremitäten, was sich durch Bewegung provozieren lässt [\[2231\]](#), [\[2232\]](#).

11.13.1 Prophylaxe radiogener ZNS-Schäden

Medikamentöse Prophylaxe

11.135	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Eine wirksame medikamentöse Prophylaxe von frühen und verzögerten Nebenwirkungen nach ZNS-Bestrahlung ist nicht verfügbar.	
	Starker Konsens	

11.13.1.1 Dexamethason

11.136	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Dexamethason sollte nicht prophylaktisch zur Vermeidung von Strahlenfolgen an Gehirn und Rückenmark angewendet werden.	
Level of Evidence 3	[2233] , [2234] , [2235] , [2236]	
	Starker Konsens	

11.137	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei der Behandlung intraspinaler Tumoren kann eine prophylaktische Gabe von Dexamethason zur Vermeidung von Strahlenfolgen am Rückenmark erfolgen.	
	Starker Konsens	

Eine generelle prophylaktische Gabe von Dexamethason ist nicht gerechtfertigt [\[2237\]](#), [\[2234\]](#), [\[2235\]](#), [\[2233\]](#). Insbesondere wird diese Aussage von dem systematischen Review von Ryken, der allerdings nur zwei zu dem Thema verfügbare Studien enthielt, gestützt.

11.13.1.2 Antikonvulsiva

11.138	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Ein prophylaktischer Einsatz von Antikonvulsiva bei bisher anfallsfreien Patient*innen soll nicht erfolgen.	
Level of Evidence 1	[2238] , [2239] , [2240] , [2241] , [2242] , [2243] , [2244] , [2236]	
	Starker Konsens	

Randomisierte klinische Studien zeigten keinen Nutzen einer prophylaktischen antikonvulsiven Therapie [\[2239\]](#), [\[2240\]](#), [\[2238\]](#), [\[2243\]](#), [\[2244\]](#), [\[2242\]](#), [\[2241\]](#), [\[2236\]](#).

In retrospektiven Untersuchungen gab es Hinweise darauf, dass die Gabe von Antiepileptika simultan zur Strahlentherapie das Risiko neurokognitiver Einschränkungen erhöht [\[2245\]](#).

11.13.1.3 Neuroprotektiva

11.139	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Neuroprotektiva sollen nicht zur Prophylaxe von strahleninduzierten neurokognitiven Spätfolgen angewandt werden.	
Level of Evidence 1	[2246] , [2247] , [2248] , [2249] , [2250] , [2251] , [2252] , [2253] , [2254]	
	Starker Konsens	

Für diverse präklinisch wirksame Neuroprotektiva konnte in keiner der bisher durchgeführten klinischen Studien ein prophylaktischer Nutzen nachgewiesen werden. Untersucht wurden u.a. Memantin, Dexmethylphenidat, Motexafin gadolinium, Donepezil, Efaproxyn [\[2253\]](#), [\[2254\]](#), [\[2246\]](#), [\[2247\]](#), [\[2248\]](#), [\[2249\]](#), [\[2252\]](#), [\[2250\]](#), [\[2251\]](#).

Nicht medikamentöse Bestrahlung:**11.13.1.4 Hippocampus-schonende Bestrahlung**

11.140	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei <i>therapeutischer</i> Ganzhirnbestrahlung ohne Hippocampusbefall und ohne leptomeningealen Befall kann eine bilaterale Schonung der Hippocampi durch den Einsatz einer intensitätsmodulierten Strahlentherapie erwogen werden.	
Level of Evidence 2	[2254]	
	Starker Konsens	

11.141	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei <i>prophylaktischer</i> Ganzhirnbestrahlung sollte eine bilaterale Schonung der Hippocampi durch den Einsatz einer intensitätsmodulierten Strahlentherapie erfolgen.	
Level of Evidence 1	[2255] , [2256]	
	Starker Konsens	

Frühe Studien wiesen darauf hin, dass eine Prophylaxe neurokognitiver Defizite durch die Schonung von Arealen der Neuroregeneration in der Hippocampusregion bei Ganzhirnbestrahlungen erreicht werden kann [\[2257\]](#), [\[2258\]](#), [\[2259\]](#), [\[2260\]](#), [\[2261\]](#), [\[2262\]](#).

In der CC001-Studie der NRG Oncology [\[2254\]](#) konnte festgestellt werden, dass eine Hippocampusschonung mittels intensitätsmodulierter Bestrahlung (IMRT) zu einer geringer ausgeprägten Verschlechterung der Exekutivfunktionen (23,3 % vs. 40,4 % nach 4 Monaten, $p = 0,01$) und des Lernens (11,5 % vs. 24,7 % nach 6 Monaten, $p = 0,049$) und Gedächtnisses (16,4 % vs. 33,3 % nach 6 Monaten, $p = 0,02$) führt. Die Studie ist allerdings nur limitiert aussagekräftig, da das mediane OS kurz (7,9 Monate) war und viele Patient*innen den Endpunkt daher gar nicht erreichen konnten.

Auch bei einer prophylaktischen Ganzhirnbestrahlung beim kleinzelligen Bronchialkarzinom scheint eine Hippocampusschonung eine verbesserte Neurokognition bei gleichbleibender onkologischer Effizienz zu bewirken [\[2263\]](#), [\[2264\]](#), [\[2265\]](#). Qualitativ hochwertige und aktuelle Daten liegen aus der spanischen PREMIER-Studie der GOECP-SEOR vor. Hier wiesen 23,5 % aller konventionell bestrahlten Patient*innen Leistungsdefizite im validierten Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)-Demenztest auf. Im experimentellen Arm mit Hippocampus-

Schonung waren dies nur 5,8 % ($p = 0,003$) [2256]. Die positiven Effekte waren auch nach 6 und 24 Monaten nachweisbar.

In einer niederländischen Phase-III-Studie [2255] war dagegen kein statistisch signifikanter Effekt auf wesentliche neurokognitive Parameter gezeigt worden. Bei der Interpretation der Daten fallen aber zwei wesentliche qualitative Schwachpunkte auf: erstens komplettierten nur 60 % der Patient*innen (101 von 168 randomisierten Patient*innen) die Assessments für den primären Endpunkt, in der spanischen Studie lag die Quote dagegen bei 91 % (137 von 150 randomisierten Patient*innen). Zweitens gab es Mängel in der Qualitätskontrolle, denn die Konturierung der Hippocampi erfordert Erfahrung und es kommt durchaus zu beachtlichen Variationen zwischen Behndlern. In der NRG CC001 - Studie [2254] wurden beispielsweise alle Bestrahlungspläne einem „Pre-treatment Review“ unterzogen, während Strahlentherapeut*innen der niederländischen Studie nur einen „dummy run“ absolvierten. Weitere Daten werden aus aktuell rekrutierenden Studien (z.B. SWOG S1827 mit optionaler Hippocampusschonung und NRG Oncology CC003) erwartet.

11.13.2 Therapie unerwünschter ZNS-Wirkungen

11.13.2.1 Therapieassoziiertes Ödem

11.142	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Glukokortikoide sollten zur Linderung der klinischen Symptome des Therapieassoziierten Ödems während oder nach Radiatio gegeben werden.	
Level of Evidence 3	[2233], [2234], [2235]	
	Starker Konsens	

Zum Vorgehen bei schwerwiegenden Symptomen siehe auch Empfehlung zu Dexamethason bei schwerer Hirndrucksymptomatik.

11.143	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei rein bildgebendem Nachweis eines (post)radiogenen Ödems (in der T2-gewichteten MRT) ohne Symptome sollte auf die Gabe von Dexamethason verzichtet werden.	
	Starker Konsens	

11.144	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Unter laufender Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren sollte die Gabe von Dexamethason bei symptomatischen Metastasen während oder nach einer Radiatio (auch bei stereotaktischer Bestrahlung oder Radiochirurgie) kritisch überprüft werden. Insbesondere sollte die Gabe nur unter Berücksichtigung der extrakraniellen Tumoraktivität (bzw. des extrakraniellen Therapieerfolgs der Immuntherapie) erfolgen.	
	Starker Konsens	

11.145	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Die Dosierung der Glukokortikoide sollte an die Ausprägung der Symptomatik angepasst werden und die möglichst niedrigste noch effektive Dosierung umfassen. Eine Dosisreduktion sollte sobald als möglich und immer schrittweise erfolgen.	
Level of Evidence 3	[2233] , [2234] , [2235]	
	Starker Konsens	

11.146	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Bei schwerer Hirndrucksymptomatik wie morgendlichen Kopfschmerzen, Erbrechen, Singultus oder zunehmender Bewusstseins einschränkung soll Dexamethason appliziert werden.	
Level of Evidence 3	[2233] , [2234] , [2237]	
	Starker Konsens	

Die Bestrahlung von Gehirntumoren kann kurzfristig zu neuen Symptomen oder zur Verschlechterung einer bestehenden klinischen Symptomatik führen. Verursacht wird dies meist durch eine strahlen- und tumorbedingte vaskuläre Permeabilität um die Läsion, die zum peritumoralen (oder perifokalen) Ödem mit konsekutiver Druckzunahme im Neurokranium und milde Symptomatik bis hin zu sogenanntem „Hirndruck“ führen kann.

Bei nur milder Symptomatik ist die Gabe von Dexamethason sorgfältig abzuwägen und ggf. nur mit minimaler Dosis zu beginnen (1 - 2 mg/d). Insbesondere unter

laufender Immuntherapie kann bereits die einmalige Gabe von Dexamethason negativen Einfluss auf OS und PFS haben [\[2266\]](#).

Hirndrucksymptomatik (morgendliche Kopfschmerzen, Erbrechen, Singultus oder psychischen Veränderungen wie Nivellierung und Aspontanität) erfordert dagegen schnelle und konsequente Therapie. Zur Ödemausschwemmung und Stabilisierung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) ist Dexamethason in hoher Dosierung erforderlich [\[2237\]](#), [\[2233\]](#), [\[2234\]](#). Initial wird dabei eine einmalige Dosis von 8 - 16 mg i.v. unter Magenschutz injiziert [\[2267\]](#). Falls notwendig können nachfolgend alle 6 Stunden 4 mg Dexamethason i.v. appliziert werden, um dann auf eine orale Erhaltungsdosis von 4 - 8 mg/d zurückzugehen. Dabei ist eine morgendliche Einnahme der täglichen Dosis zu bevorzugen. Danach erfolgt eine schrittweise Reduktion der Dosis über 2 - 4 Wochen in Abhängigkeit der Symptomatik („Ausschleichen“) [\[2234\]](#). Alternativ stehen bei Hirndruck Glycerol oder Mannitol zur Verfügung. Der Effekt ist jedoch häufig nur von kurzer Dauer.

Weihrauchpräparate

11.147	Evidenzbasiertes Statement	modifiziert 2025
Level of Evidence 2	Für die Anwendung von Weihrauchpräparaten zur Ödemprophylaxe und -therapie liegt keine ausreichende Evidenz vor, um eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz zu rechtfertigen.	
	[2268] , [2269] , [1933]	
	Starker Konsens	

Bereits länger diskutiert wird die Wirksamkeit von Weihrauch (umgangssprachlich das getrocknete Harz der Boswellia-Bäume) auf milde Therapie-assoziierte Ödeme. Frei erhältliche Boswellia-Präparate sind Extrakte (v.a. aus Boswellia serrata), die zu den Nahrungsergänzungsmitteln zählen und daher nicht den strengen Regulierungen für Arzneimittel unterliegen und nicht selten ohne Rücksprache mit den behandelnden Ärzt*innen eingenommen werden. Hintergrund für die Verwendung bei Hirntumorpatient*innen ist eine dem Extrakt zugeschriebene antiödematöse Wirkung [\[2269\]](#). In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Phase-II-Studie wurde die Wirkung einer Formulierung (H15) während und nach einer kranialen Strahlentherapie bei primären und sekundären Hirntumoren an einer sehr kleinen Patient*innenzahl untersucht [\[2268\]](#). Eingeschlossen wurden insgesamt 44 Patient*innen (n = 22 pro Arm), allerdings war der primäre Endpunkt (Reduktion des Ödems in der T2-gewichteten MRT) nur an 34 Patient*innen auswertbar (n = 15 im H15-Arm und n = 19 im Kontrollarm). Hier war nach der Radiatio das Ödem bei 60 % der Patient*innen im H15-Arm und bei 26 % im Placebo-Arm um mehr als 75 % zurückgegangen (p = 0,023). Hauptnebenwirkung der Therapie mit dem Verum war Durchfall (n = 6 Patient*innen, n = 0 bei Placebo). Gleichwohl die Studie einen Effekt eines Weihrauchpräparates (H15) suggeriert, wurde nach wissenschaftlichen Kriterien bei nicht-signifikantem Unterschied in der Wirkung und deutlich erhöhter Nebenwirkungsrate der Wirksamkeitsnachweis nicht erbracht. (Siehe auch [S3-Leitlinie Komplementärmedizin](#))

11.13.2.2 Therapieassoziierte Epilepsie

11.148	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Patient*innen mit ZNS-Tumoren sollen nach dem ersten epileptischen Anfall antikonvulsiv behandelt werden.	
	Starker Konsens	

Während der Bestrahlung kann es erstmals zum Auftreten von epileptischen Anfällen oder aber bei bekannter Epilepsie zu einer Anfallshäufung kommen. Bei Patient*innen mit Hirntumoren handelt es sich um symptomatische Anfälle, die fokale oder generalisiert auftreten können. Fokale Anfälle betreffen die kontralaterale Körperhälfte und können ohne (einfach-partiell) oder mit Bewusstseinsstörung (komplex-partiell) einhergehen. Es besteht keine Bewusstlosigkeit und nur selten eine Amnesie für den Anfall. Fokale Anfälle können jedoch auch sekundär generalisieren.

Generalisierte Anfälle (Gran-mal-Anfälle) betreffen beide Körperhälften und sind immer mit Bewusstseinsverlust und Amnesie verbunden. Im tonisch-klonischen Stadium kommt es häufig zu Zungenbiss, Schaumaustritt und Inkontinenz. Beim Status epilepticus handelt es sich um ununterbrochene oder sich ständig wiederholende Anfälle, wobei beim generalisierten Status das Bewusstsein nicht wiedererlangt wird. Der Gran-mal Status ist lebensbedrohlich und erfordert eine intensivmedizinische Behandlung. Besonders gefährdet sind Patient*innen mit Frontalhirntumoren [2270]. Gelingt es nicht, den Status innerhalb von wenigen Stunden zu durchbrechen, kann die Patientin/ der Patient am sich entwickelnden Hirnödem versterben.

Grundlage der antiepileptischen Therapie ist die konsequente Einnahme der Antiepileptika und eine anfallsvermeidende Lebensführung. Der Einzelanfall ist in der Regel selbstlimitierend, sodass es gilt, die Patient*innen vor Verletzungen zu bewahren und das Ende des Anfalles abzuwarten. Die Anlage eines venösen Zugangs für die Blutentnahme zur Bestimmung von Medikamenten- und Blutzuckerspiegeln ist dann sicherheitshalber in Hinblick auf den Beginn eines möglichen Status epilepticus erforderlich.

Um erneute Anfälle zu vermeiden und einem Übergang zu einem Status epilepticus vorzubeugen, erfolgt eine antikonvulsive Therapie, möglichst als antikonvulsive Monotherapie. Eine Empfehlung bezüglich der Wahl des Wirkstoffes ist nicht möglich [2239], [2241]. Es gilt jedoch zu bedenken, dass Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital über das Cytochrom-P450-System den Abbau von anderen Medikamenten (u.a. Glukokortikoide und Zytostatika) beschleunigen können [2235]. Phenytoin und Levetiracetam sind vermutlich gleich wirksam [2271].

Fahrtüchtigkeit

Bei stattgehabten Anfällen ist die Fahrtüchtigkeit möglicherweise dauerhaft eingeschränkt. Patient*innen sind in diesen Fällen auf etwaige Eigen- und Fremdgefährdung hinzuweisen. Bei der Festlegung der Dauer der Fahruntüchtigkeit sei auf die Kapitel 3.9.5 und 3.9.6 der [Begutachtungs-Leitlinien zur Kraftfahrereignung der Bundesanstalt für Straßenwesen](#) hingewiesen.

11.13.2.3 Radionekrose

11.149	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei symptomatischer Gehirnnekrose kann eine Therapie mit Bevacizumab erwogen werden. (OFF LABEL)	
Level of Evidence 2	[2272] , [2273] , [2274]	
	Starker Konsens	

11.150	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Die Wirksamkeit einer hyperbaren Sauerstofftherapie bei symptomatischer Gehirnnekrose ist nicht belegt. Sie sollte wegen potenzieller Nebenwirkungen nicht erfolgen.	
	Starker Konsens	

Treten durch Nekrosen raumfordernde Effekte und entsprechende Symptome auf, wurde bisher zunächst mit Glukokortikoiden (Dexamethason) behandelt. Aufgrund der selten erreichbaren klinischen Besserung bei gleichzeitig überwiegenden Nachteilen (insbesondere auf eine Immuntherapie, s.o.) wird dieses Vorgehen zunehmend kritisch gesehen.

Zur Wirksamkeit von Bevacizumab bei Radionekrosen existieren eine randomisierte Phase-III-Studie und eine prospektive, einarmige Phase-II-Studie. Hervorzuheben ist die sehr kleine doppelblinde placebokontrollierte Phase-III-Studie einer Gruppe aus dem M.D. Anderson Cancer Center, in der sieben Patient*innen in einen Arm mit Bevacizumab-Therapie und sieben Patient*innen in einen Placebo-Arm randomisiert wurden [\[2272\]](#). Alle Patient*innen, die Bevacizumab erhielten, zeigten eine Reduktion des Ödems um mindestens 25 % sowie eine Verbesserung der neurologischen Symptome. Gleichwohl die Studie eine beeindruckende Effektstärke zeigt, wird sie aufgrund der kleinen Fallzahl und methodischer Schwächen auch kritisch gesehen.

Die prospektive Phase-II-Studie von Dashti und Kollegen zeigte ähnlich positive Effekte von Bevacizumab bei aufwändiger Kombination von Blut-Hirn-Schranken-Öffnung gefolgt von intraarterieller Bevacizumab-Infusion. Auch diese Studie verfügt mit nur zehn eingeschlossenen Patient*innen über keine aussagekräftige Fallzahl [\[2273\]](#). Trotz der (methodisch bedingt) qualitativ niedrigen Evidenzlage ist die Therapie der Radionekrose mit Bevacizumab heute weitgehend akzeptierter klinischer Standard [\[2274\]](#). Die Dosierung erfolgt analog der Studie von Levin et al. 2011 mit 7,5 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen.

Die Ähnlichkeit der pathologischen Befunde bei Strahlenspätfolgen am ZNS mit ischämischen Veränderungen im Rahmen einer subkortikalen arteriosklerotischen

Enzephalopathie (SAE) hat zu Untersuchungen mit der hyperbaren Sauerstofftherapie (HBO) geführt [\[2275\]](#), [\[2276\]](#). Ein Nutzen konnte jedoch bislang nicht nachgewiesen werden.

11.14 Urogenitaltrakt

Radiogene Nebenwirkungen des Urogenitaltraktes kommen häufig bei Bestrahlungen im Bereich des (kleinen) Beckens (Blase, Prostata, Rektum, Uterus, Zervix) vor. Die akute Symptomatik umfasst unter anderem die radiogene Zystitis mit Dysurie, Hämaturie, Miktionsfrequenz, Dringlichkeit, Nykturie, Inkontinenz und Harnverhalt (sogenannte LUTS oder lower urinary tract symptoms) bis zur erektilen Dysfunktion, Vaginitis, vaginale Trockenheit und damit einhergehender sexueller Dysfunktion wie zum Beispiel die Dyspareunie. Meist sind diese Beschwerden mild bis moderat und selbstlimitierend, jedoch beeinträchtigen sie teils langanhaltend die Lebensqualität der Patient*innen. Spätnebenwirkungen wie z.B. eine Stenose oder Strikturen der Harnröhre, eine chronische Zystitis (charakterisiert durch Hämaturie), eine vaginale Einengung oder Verklebungen sind seltener.

Die Ausprägung der urogenitalen Symptomatik ist unter anderem abhängig von der Grunderkrankung (u.a. Tumorausdehnung) und dem entsprechenden Zielvolumen, Modalität und Technik der Strahlentherapie (Brachytherapie oder perkutane Bestrahlung, 3DCRT) oder IMRT, Dosis und Fraktionierung, den begleitenden Therapien (operative Verfahren, Androgendepprivationstherapie, medikamentöse Tumorthherapie). Bei der perkutanen Behandlung des Prostatakarzinoms führt die IMRT im Vergleich zur 3DCRT beispielsweise zu signifikant weniger gastrointestinalen Toxizität, demgegenüber aber zu etwas mehr akuten urogenitalen Nebenwirkungen (RR 1,08) [\[2277\]](#).

Auch die Beschwerden vor Therapiebeginn sind zu evaluieren und zu berücksichtigen. Es ist daher sinnvoll, vor Initiation der Strahlentherapie Ausgangswerte der urologischen und genitalen Funktion der Patient*innen zu erheben. Hierzu stehen validierte Fragebögen zur Verfügung, die in klinischen Studien häufig als Bewertungs- und Symptomgraduierungsmethode bzw. Endpunkt angewendet werden.

11.14.1 Geschlechtsorgane

11.14.1.1 Erektile Dysfunktion

Die Strahlentherapie pelviner Malignome kann zu erektiler Dysfunktion (ED) führen. Insbesondere geht die Bestrahlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit einem erheblichen Risiko für sexuelle Funktionsstörungen einher, die die Lebensqualität deutlich reduzieren können [\[2278\]](#), [\[2279\]](#), [\[2280\]](#), [\[2281\]](#). So geben 68 % der Patienten zwei Jahre nach Therapie an, in ihrer sexuellen Gesundheit mäßig oder schwer beeinträchtigt zu sein [\[2282\]](#), [\[2283\]](#).

Als Ursache der postradiogenen Erektionsstörungen werden arterielle Gefäßveränderungen an den Corpora cavernosa und neurogene Schäden angesehen. Eine eindeutige Korrelation zwischen Dosis-Volumendaten und erektiler Dysfunktion konnte bisher nicht übereinstimmend festgestellt werden. Inwieweit die Schonung des neurovaskulären Bündels, des Bulbus oder der crura die Erektionsfunktion erhalten kann, ist strittig [\[2284\]](#), [\[2285\]](#), [\[2286\]](#), [\[2287\]](#), [\[2288\]](#), [\[2289\]](#), [\[2290\]](#). Randomisierte Studien liegen nicht vor. Studien, die mit der erforderlichen längeren Nachbeobachtung und ausreichenden Patientenzahlen Rückschlüsse auf die Rezidivraten bei den erforderlichen Zielvolumenkompromissen zulassen, fehlen.

11.14.1.1.1 Methodik

Das männliche Sexualleben kann durch Erektionsstörungen beeinträchtigt werden, aber auch durch Veränderungen der Ejakulation, des Orgasmus und der Libido. Hormonelle und psychologische Komponenten spielen eine wichtige Rolle [2285].

In Studien werden Veränderungen der Sexualfunktion im Allgemeinen durch Fragebögen erfasst, die meistens die verschiedenen Bereiche der männlichen Sexualität abfragen. Selten wird durch ein Messgerät (Rigiscan) die Rigidität nächtlicher Erektionen erfasst. Als Fragebogen wird häufig der IIEF (International Index of Erectile Function) verwendet, den Rosen et al. (1997 [2291] und 1999 [2292]) entwickelt und validiert hat. Mit 15 Fragen in fünf Domänen wird die Sexualfunktion abgefragt: erektile Funktion, Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr, orgasmische Funktion, sexuelle Lust und generelle Zufriedenheit.

Eine Kurzform mit fünf Fragen wird auch als Sexual Health Inventory for Men (SHIM) bezeichnet. Zahlreiche weitere Fragebögen, teilweise auch nicht validierte, finden Verwendung zum Beispiel Sexual Adjustment Questionnaire (SAQ), Locke's Marital Adjustment Test, Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC, [2293]), CTCAE.

Darüber hinaus wird die Interpretation der Literatur durch heterogene Studienpopulationen, divergierende Definitionen des Begriffes erektile Dysfunktion, fehlende Darstellung der Begleiterkrankungen und -medikation erschwert [2294]. Gut bekannt ist, dass die Erektionsfunktion mit zunehmendem Alter auch in der Normalbevölkerung nachlässt, mit steilem Anstieg bei Männern über 70 [2295], [2296], [2297]. Vor diesem Hintergrund setzen sich Metaanalysen mit dem Risiko sexueller Dysfunktion und für Erektionsstörungen nach definitiver Strahlentherapie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom, aber zuletzt auch bei neoadjuvant behandeltem Rektumkarzinom auseinander.

11.14.1.1.2 Inzidenz

Robinson (2002 [2298]) hat eine Metaanalyse von 54 überwiegend nicht prospektiver Studien (1970 - 2001) durchgeführt, in denen vor Therapieeinleitung der Erektionsstatus erhoben wurde. Hier wurde ein hoher Anteil Studien mit nicht-konformaler Technik eingeschlossen. Ein Jahr nach Therapie gaben noch 55 % (EBRT) bis zu 76 % (Brachytherapie) der bestrahlten Patienten an, über eine für die vaginale Penetration ausreichende Erektionsfähigkeit zu verfügen. Die Autor*innen weisen ausdrücklich darauf hin, dass die Erfassung der Erektionsfähigkeit von Studie zu Studie eine große Variabilität aufwies, Patienten mit neoadjuvanter antihormoneller Therapie wurden nicht ausgeschlossen, Strahlendosen wurden nicht genannt.

Gaither (2017 [2299]) hat den zeitlichen Verlauf der erektilen Dysfunktion nach Brachytherapie, perkutaner Strahlentherapie in einer Metaanalyse aus 21 Studien (2000 - 2016) errechnet, die alle den IIEF-5 erfasst haben. Während nach einem Jahr 34 % der Patienten die Kriterien für eine ED erfüllten, sind es nach drei Jahren 44 % und nach 5,5 Jahren 57 %. Dabei ist zu berücksichtigen, dass ein Teil der Patienten antihormonelle Therapie erhielt, andere wiederum Erektionshilfen. ED wurde in den eingeschlossenen Studien durch sehr unterschiedliche Punktzahlen im IIEF-5 definiert (10 - 17). In der Originalarbeit von Rosen wurde ein Wert von < 22 bereits als mäßige ED gewertet. Außerdem gibt es keinen Vergleichsarm unbestrahlter Patienten, der eine Abgrenzung gegenüber dem natürlichen Verlauf der Erektionsfunktion bei älteren Männern erlauben würde.

Hunt (2021 [\[2300\]](#)) berichtete über geringere Raten an erektiler Dysfunktion in 24 Kohortenstudien mit 2.714 Patienten (2002 - 2018), die nach eingesetzter Technik (3D-Bestrahlung, IMRT, LDR und HDR-Brachytherapie, Protonen) differenziert einer Metaanalyse unterzogen wurden. Hier wurden jetzt also ausschließlich Studien mit konformaler Technik analysiert, außerdem wurden wieder nur Serien mit Angabe zur Erektionsfunktion vor Therapie einbezogen. Es zeigten sich neu aufgetretene Erektionsstörungen zwei Jahre nach Therapie von 17 – 26 %. In der multivariaten Regressionsanalyse, die Protonenbestrahlung und HDR-Brachytherapie mit jeweils nur einer vorliegenden Studie nicht einbezog, zeigte sich nur für die Brachytherapie ein marginal signifikantes, schlechteres Ergebnis im Vergleich zu IMRT. Mit jedem Gray Dosiserhöhung (über 72 Gy hinaus) stieg das Risiko für eine ED um 2,2 %. Wie bei Gaither oder Garin (2021) stieg auch hier das Risiko mit zunehmender Nachbeobachtungszeit (jeden Monat um 1,5 %).

Loi (2019 [\[2301\]](#)) analysierte 12 Studien, die hypofraktioniert oder stereotaktisch bei Prostatakarzinom bestrahlt haben (≥ 5 Gy). Hier wurden Raten an sexuellen Funktionsstörungen zwischen 26 und 55 % nach fünf Jahren beschrieben, also Werte, die denen nach normofraktionierter Bestrahlung entsprechen [\[2301\]](#), [\[2302\]](#).

Auch durch Strahlentherapie anderer Tumorentitäten im Becken kann eine erektile Dysfunktion hervorgerufen werden. Stephens (2010 [\[2303\]](#)) hat eine randomisierte Studie (1.350 Patienten) ausgewertet, in der eine präoperative Strahlentherapie bei Rektumkarzinom mit 5 x 5 Gy mit nachfolgender Tumoresektion verglichen wurde, mit einem chirurgischen Arm, in dem Patienten mit nur knapp reseziertem Karzinom eine postoperative Radiochemotherapie mit 45 Gy erhielten. In beiden Armen hatte der chirurgische Eingriff einen klaren negativen Effekt auf die männliche sexuelle Funktion, die aber durch die präoperative Strahlentherapie in geringerem Ausmaß weiter eingeschränkt wurde.

Auch Li (2021 [\[2304\]](#)) berichtete in einer Metaanalyse über 948 Patient*innen mit Rektumkarzinom, von denen 29 % mit präoperativer Radiochemotherapie (Capecitabin/ Oxaliplatin (CAPOX)), teilweise auch mit postoperativer Chemotherapie (CAPOX oder FOLFOX) behandelt wurden. Insgesamt wiesen 24 % der Gesamtgruppe sexuelle Funktionsstörungen auf. Dabei war ein Risikofaktor für die Entwicklung sexueller Funktionsstörungen bei beiden Geschlechtern die Radiochemotherapie, sowohl in univariater als auch multivariater Analyse (OR 3,8 bzw. 4,1). Lange und Marijnen (2005 [\[2305\]](#) und 2008 [\[2306\]](#)) haben in der niederländischen TME- Studie, in der Patient*innen in einen Arm mit präoperativer Strahlentherapie mit 5 x 5 Gy gefolgt von TME und einen Arm mit alleiniger TME randomisiert wurden, die präoperative Strahlentherapie als einen von mehreren Risikofaktoren für die postoperative Entwicklung von sexuellen Funktionsstörungen bei beiden Geschlechtern identifiziert. Darüber hinaus sind Metaanalysen von Ma [\[2307\]](#) (2017, 106 Publikationen, 41.000 Pat., retrospektiv, keine Berücksichtigung von Kofaktoren) und Li [\[2308\]](#) (2023, 37 Publikationen, 18.000 Pat.) veröffentlicht worden, in denen die Autor*innen nach präoperativer Radio- oder Radiochemotherapie eine Erhöhung des Risikos für erektile Dysfunktion mit einer Odds Ratio von 1,77 (95 % KI: 1,27; 2,45, $p < 0,001$) [\[2308\]](#) und 2,25 (95 % KI: 1,51; 3,35, $p < 0,01$) [\[2307\]](#) beschreiben. Eine ältere Metaanalyse mit einer geringeren Anzahl eingeschlossener Studien (Loos 2013 [\[2309\]](#), 25 Publikationen, 6.500 Pat.) hat diesen Effekt mit einer Odds Ratio von 1,4 getestet, damit war allerdings das Signifikanzniveau nicht erreicht.

11.14.1.1.3 Prophylaxe

11.151	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Der Einsatz von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren als Prophylaxe von männlichen sexuellen Funktionsstörungen nach Strahlentherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms sollte nicht erfolgen.	
Level of Evidence 1	[2310] , [2311]	
	Starker Konsens	

Drei Arbeitsgruppen haben die Hypothese getestet, dass die prophylaktische Gabe von PDE5-Inhibitoren während und befristet nach Strahlentherapie die Erektionsfunktion erhalten könnte [\[2312\]](#). Zelefsky (2014 [\[2310\]](#)) hat 279 Patienten vor Strahlentherapie (perkutan und / oder Brachytherapie, 10 % mit ADT) bei Prostatakarzinom in einen Arm mit prophylaktischer Gabe von Sildenafil 50 mg täglich über sechs Monate doppelverblindet randomisiert, Patienten im anderen Arm erhielten Placebo. Die Medikamenten- oder Placebogabe startete drei Tage vor Bestrahlung. Nach 12 Monaten, also sechs Monate nach Abschluss der Medikamentengabe, war die Erektionsfunktion nach Sildenafil, gemessen mit der Domäne Erektionsfunktion des International Index of Erectile Function (IIEF), signifikant besser. Dieser Effekt war nach 24 Monaten nicht mehr nachweisbar, die sexuelle Zufriedenheit sei aber im Verumarm höher geblieben.

Auch Pisansky (2014 [\[2311\]](#)) hat einen Phosphodiesterase-5-Inhibitor (Tadalafil 5 mg täglich) doppelblind gegen Placebo bei Prostatakarzinompatienten randomisiert über 24 Wochen, beginnend mit der Strahlentherapie, als Prophylaxe an 242 Patienten untersucht. Auch hier zeigte sich 28 - 30 Wochen nach Therapiebeginn, also 4 - 6 Wochen nach Abschluss der Tadalafil-Medikation keine Verbesserung der Erektionsfunktion. Auch ein Jahr nach Strahlentherapie ergab sich kein Unterschied: 72 versus 71 % hatten eine erhaltene Erektionsfunktion.

11.14.1.1.4 Therapie

11.152	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Wenn der Patient eine Therapie der erektilen Dysfunktion nach Strahlentherapie wünscht, sollte als First-Line-Therapie ein Phosphodiesterase-5-Inhibitor eingesetzt werden.	
Level of Evidence 1	[2313] , [2314]	
	Starker Konsens	

Candy (2008 [\[2313\]](#)) hat einen Cochrane – Review zur Wirksamkeit der PDE-5-Inhibitoren Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil nach radikaler Prostatektomie oder definitiver Strahlentherapie durchgeführt, für den die Literaturrecherche 2007 erfolgte. Alle Patienten wiesen eine erektile Dysfunktion auf und wurden 6 – 55 Monate nach Krebstherapie in die Studien eingeschlossen. Fünf randomisierte Studien wurden in den Review einbezogen, alle sind industriefinanziert. Nur zwei Studien mit zusammen 120 Patienten untersuchen den Effekt von Sildenafil bzw. Tadalafil nach Strahlentherapie. Insgesamt wird die Erektionsfunktion bei 2/3 der Patienten verbessert, rund der Hälfte der Patienten wird vaginaler Geschlechtsverkehr ermöglicht. In einer der fünf Studien wurde an Patienten nach radikaler Prostatektomie zusätzlich zu Sildenafil die Gabe von Propionyl-L-Carnitine (PLC) und Acetyl-L- Carnitine (ALC) untersucht. Damit wurde die Wirksamkeit gegenüber der Monotherapie verbessert.

Nebenwirkungen waren insgesamt moderat: Verdauungsstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Hitzewallungen. In einer Studie traten sechs Fälle von Tachykardie und Brustschmerzen auf.

Yang (2013 [\[2314\]](#)) hat eine weitere Metaanalyse publiziert, in der die Therapie einer erektilen Dysfunktion ausschließlich nach Strahlentherapie bei Prostatakarzinom untersucht wurde. Vier Studien wurden eingeschlossen, mit denen die Ergebnisse von Candy (2008) bestätigt wurden. In einer der eingeschlossenen Studien wurde der Effekt von Sildenafil nach Bestrahlung mit Kurzzeit – Antihormontherapie analysiert. Die Verbesserung der Erektionsfunktion war geringer ausgeprägt als nach alleiniger Strahlentherapie [\[2315\]](#). Daneben wurden andere Verfahren zur Behandlung sexueller Funktionsstörungen verwendet, für die aber keine prospektiven Studien nach Strahlentherapie durchgeführt wurden. Hier wird auf die [Leitlinie der European Association of Urology 2021](#) von Salonia et al. [\[2316\]](#) verwiesen.

Zu weiteren Verfahren verweisen wir auf die [S3-Leitlinie Prostatakarzinom](#).

11.14.1.2

Weibliche sexuelle Dysfunktion - Stenose der Vagina und Dyspareunie

Strahlentherapie im Becken, wie zum Beispiel bei anorektalen, uterinen oder Harnblasenkarzinomen, kann mit akuten und Langzeitnebenwirkungen am Urogenitaltrakt einhergehen und die Lebensqualität der Patient*innen erheblich einschränken [\[2306\]](#), [\[2305\]](#), [\[2317\]](#), [\[2318\]](#), [\[2319\]](#).

So können perkutane Bestrahlung und Brachytherapie an der Vagina zu einer lokalen Entzündung und Unterfunktion der vaginalen Drüsen mit Trockenheit, Schmerzen, Blutungen und Dyspareunie führen.

Längerfristig können sich eine Atrophie des vaginalen Epitheliums, Verlust an Muskel- und Gefäßgewebe, Fibrose und vaginale Stenose entwickeln [\[2320\]](#). Der direkte radiogene Effekt auf die Vagina kann durch hormonelle Veränderungen bei Bestrahlung der Ovarien verstärkt werden. Wenig ist bekannt über radiogene Nebenwirkungen an der Klitoris [\[2321\]](#).

Nicht nur die Sexualfunktion und Lebensqualität der Patientinnen wird beeinträchtigt, auch die gynäkologische Untersuchung kann durch höhergradige Vaginalstenosen erheblich erschwert werden.

Die Sexualfunktion kann mit Fragebögen erfasst werden (Female Sexual Function Index, EORTC QLQ-CR 29).

11.14.1.2.1 Prophylaxe und Therapie

Kirchheiner (2014 [2322], 2015 [2323] und 2016 [2324]) hat Patientinnen der EMBRACE – Studie, in der eine definitive, bildgeführte Radiochemotherapie des Zervixkarzinoms prospektiv dokumentiert wurde, regelmäßig nachuntersucht. Dabei wurden in 29 % der Patientinnen eine funktionell relevante Vaginalverkürzung und –verengung, in 3,6 % eine chirurgisch nicht zu korrigierende Obliteration beschrieben. In der adjuvanten Situation mit niedrigeren Dosen ist von geringeren Raten auszugehen, aber auch bei anorektalen Karzinomen kann die Radiochemotherapie zu einer erheblichen Frequenz vaginaler Fibrosen führen [2325], [2326], [2327].

Mit Verwendung moderner, bildgeführter Brachytherapietechniken, die teilweise in Kombination mit interstitieller Applikation durchgeführt werden, kann das Risiko schwerer vaginaler Nebenwirkungen gegenüber historischen Kontrollen bei Zervixkarzinompatientinnen reduziert werden [2324].

Das Risiko für radiogene Nebenwirkungen ist abhängig vom Volumen des bestrahlten Organanteils und der Dosis. Sorbe (2005 [2328]) berichtete über die adjuvante Brachytherapie von Patientinnen mit Niedrigrisiko-Endometriumkarzinom, wobei randomisiert 6 x 2,5 Gy in 5 mm Gewebetiefe oder 6 x 5 Gy verglichen wurden. Bei nicht unterschiedlicher Lokalrezidivrate wurde kolpometrisch eine Vaginalverkürzung von 2,1 cm nach fünf Jahren in dem höher dosierten Arm beschrieben ($p < 0,000001$), in dem Arm mit 2,5 Gy Einzeldosis wurde keine signifikante Veränderung zum Ausgangsbefund erkannt. Auch traten Mukosaatrophie und vaginale Blutungen häufiger in dem 5 Gy – Arm auf.

11.153	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Vaginaldilatoren können zur Therapie und Prophylaxe von Vaginalstenosen nach beendeter Bestrahlung im Beckenbereich und Abklingen der akuten Strahlenfolgen eingesetzt werden.	
Level of Evidence 3	[2329], [2330], [2331]	
	Starker Konsens	

Mehrere kleinere, randomisierte Studien haben den prophylaktischen Einsatz von Vaginaldilatoren nach der Strahlentherapie untersucht [2329], [2330], [2331], deren Aussagekraft allerdings nicht nur durch kleine Patientinnenzahlen, sondern zusätzlich durch eine hohe Studienabbrecherquote und nicht standardisierte Untersuchungsmethoden und Beurteilungskriterien eingeschränkt wird [2330], [2331], [2325], [2318], [2332]. Dementsprechend kam ein Cochrane – Review [2333] zu dem Ergebnis, ein positiver, prophylaktischer Effekt der Vaginaldilatation nach Strahlentherapie sei nicht ausreichend belegt. Auch Haddad (2021 [2334]) skizzierte in einem systematischen Review eine sehr heterogene Studienlandschaft mit mangelnder Standardisierung und Objektivierung der durchgeführten Maßnahmen.

Aufgrund fehlender therapeutischer Alternativen bei für die Betroffenen belastender Symptomatik beschreibt die Leitliniengruppe die Option zwei bis vier Wochen nach Strahlentherapie, also nach Abklingen der akuten radiogenen Nebenwirkungen Vaginaldilatoren zusammen mit Gleitgel anzuwenden, sowohl als Prophylaxe, aber auch als Therapie bei bereits eingetretener Vaginalstenose. Ähnliche Empfehlungen wurden auch von anderen, internationalen Leitlinien gegeben, [2335], [2333], [2336], [2337].

Siehe auch S3-Leitlinie Endometriumkarzinom (https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_2/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_2.0.pdf)

11.154	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence 3	Zur Behandlung von Symptomen einer Vaginalatrophie bei Patientinnen nach beendeter Bestrahlung im Beckenbereich stehen topisches Östrogen sowie inerte Gleitgele oder Cremes zur Verfügung*. *Hinweis: Bei Patientinnen nach Therapie eines Endometriumkarzinoms werden primär inerte Gleitgele oder Cremes empfohlen, da östrogenhaltige Produkte beim Endometriumkarzinom in Hinsicht auf eine Rezidivinduktion umstritten sind Siehe auch S3-Leitlinie Endometriumkarzinom.	
	[2338], [2329]	
	Starker Konsens	

Für Patientinnen, deren Vagina in das Bestrahlungsvolumen einbezogen worden ist, kann topisches Östrogen bei vaginalen Beschwerden eingesetzt werden. In einem systematischen Review analysiert Wierzbicka (2021 [2339]) die topische Applikation von Medikamenten während und nach der Strahlentherapie von Endometrium- und Zervixkarzinomen. Vier randomisierte Studien wurden eingeschlossen, in denen Hyaluronsäure zusammen mit Vitamin E und A, Alphatocopherol oder Dinestriol als Vaginalsuppositorien topisch appliziert und jeweils gegen einen Standardarm ohne Zusatztherapie verglichen wurden. Darunter wird eine Reduktion der Fibrosierung, vaginaler Trockenheit, Blutungen und Dyspareunie gezeigt. Allerdings weist das Studiendesign der eingeschlossenen Studien Mängel auf.

Patientinnen mit Endometriumkarzinom stellen hier eine Ausnahme dar: Die S3-Leitlinie Endometriumkarzinom (September 2022) empfiehlt bei Atrophie der Vagina nach Strahlentherapie in erster Linie Gleitcreme und – gel. Östrogenhaltige Produkte sind beim Endometriumkarzinom in Hinsicht auf eine Rezidivinduktion umstritten und werden erst in zweiter Linie nach ausführlicher Aufklärung und rechtlich ausreichender Dokumentation empfohlen [2337], [2336].

Siehe auch S3-Leitlinie Endometriumkarzinom (https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Endometriumkarzinom/Version_2/LL_Endometriumkarzinom_Langversion_2.0.pdf)

Wichtig ist in diesem Themenbereich die Beratung der Patientinnen, auch um Ängste vor Kohabitation zunehmen. Wobei inhaltlich auf die vaginale Pflege z.B. mit Panthenolcreme und eine großzügige Anwendung von Gleitcremes einzugehen ist. Ziel ist es, die Verklebung der Vagina, oft ein Residualzustand nach Bestrahlung zu verhindern und eine schmerzfreie Kohabitation zu erreichen.

11.14.2 Harnorgane

11.14.2.1 Basismaßnahmen

11.155	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei Auftreten urologischer Beschwerden unter Bestrahlung sollten andere Ursachen (z.B. Harnwegsinfekt, Lithiasis) stets ausgeschlossen und bei entsprechendem Nachweis eine kausale und/oder symptomatische Therapie initiiert werden, ggf. auch unter Einbeziehung weiterer Fachdisziplinen.	
	Starker Konsens	

Im Rahmen einer multimodalen Tumorthherapie ist es oft nicht eindeutig möglich, eine bestimmte Symptomatik der Strahlentherapie zuzuordnen. Wenn konkurrierende Diagnosen ausgeschlossen wurden und eine radiogene Ätiologie der Beschwerden somit wahrscheinlich ist, ist die entsprechende Behandlung meist rein symptomatisch. Hinsichtlich entsprechender, symptomatischer Therapien fehlen jedoch hochwertige randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte klinische Studien, sodass fundierte Aussagen über die Wirksamkeit oft nicht möglich sind.

11.14.2.2 Beckenbodenübungen

11.156	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Prä- oder Rehabilitationsprogramme unter Anleitung und Beckenbodenübungen können zur Minimierung der Beschwerden des unteren Harntraktes angewendet werden.	
Level of Evidence 2	[2340] , [2341]	
	Starker Konsens	

Die Evidenz zur Wirksamkeit von Beckenbodenübungen stammt vor allem von Studien im postoperativen Setting (Kontinenz) [\[2342\]](#). Für die primär-definitive oder adjuvante Strahlentherapie ist die Datenlage indes geringer.

Dieperink et al. zeigten in der RePCa-Studie, einer dänischen randomisierten Studie mit 153 Männern, die eine primär-definitive Prostatabestrahlung erhalten hatten, dass eine multidisziplinäre Rehabilitation nach der Radiotherapie (mit Beratungssitzungen und physiotherapeutischer Beübung der Beckenbodenmuskulatur mit Biofeedback) zu

einer signifikanten Verbesserung der irritativen Miktionsbeschwerden führt [\[2341\]](#). Auch die subjektive Lebensqualität und die Sexualhormonspiegel zeigten sich im Vergleich zur Kontrollgruppe, die keine spezifische Therapie erhielt, signifikant besser. Aufgrund des gewählten Studiendesigns war eine Verblindung allerdings nicht möglich. Eine kleinere, nicht-randomisierte Studie (n = 60) untersuchte den Effekt von angeleiteten Beckenbodenübungen bereits vor Beginn der perkutanen Strahlentherapie im Sinne einer Prähabilitation [\[2340\]](#); in der Interventionsgruppe wurden eine geringere Inkontinenzrate und eine gesteigerte subjektive Lebensqualität berichtet.

Zusammenfassend ist die Datenlage zu Beckenbodenübungen und Prä- und/oder Rehabilitationsprogrammen deutlich limitiert. Dennoch können aufgrund der initialen, positiven Ergebnisse und fehlenden Nebenwirkungen entsprechende Programme erwogen werden.

11.14.2.3 α -Adrenozeptor-Antagonisten

11.157	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	α -Adrenozeptor-Antagonisten (Tamsulosin, Silodosin, Naftopidil) können zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Obstruktionsbeschwerden und erhöhtem Restharnvolumen angewendet werden.	
Level of Evidence 2	[2343] , [2344] , [2345] , [2346] , [2347] , [2348] , [2349] , [2350]	
	Starker Konsens	

Die Evidenz zu α -Adrenozeptor-Antagonisten stammt vor allem von gutartigen urologischen Erkrankungen wie der benignen Prostatahyperplasie. Eine antagonistische Selektivität, insbesondere für prostatiche α 1A/1L-Adrenozeptoren, führt zu einer Relaxation der glatten Muskulatur des Blasenhalses, der Harnröhre und der Prostata. Dadurch kommt es zur Abnahme des Detrusordrucks, einem erhöhten Durchfluss und einer symptomatischen Verbesserung von Obstruktionsbeschwerden. Die vorhandenen Präparate sind jeweils spezifisch für einen bestimmten Subtyp der Alpha-Adrenozeptoren (z.B. Silodosin für 1A, Naftopidil für 1D und Tamsulosin für beide).

Die Mehrheit der zugrundeliegenden Daten stammt aus Studien zur Brachytherapie (mit oder ohne sequenzieller perkutaner Bestrahlung) beim Prostatakarzinom.

Merrick et al. zeigten, dass eine präventive Einnahme von Alphablockern im Vergleich zur Einnahme bei Auftreten erster obstruktiver Beschwerden zu bevorzugen ist [\[2343\]](#), [\[2345\]](#). Nachfolgende Studien untersuchten auch Effektivitätsunterschiede zwischen einzelnen Präparaten bei der Prophylaxe der Beschwerden des unteren Harntraktes [\[2346\]](#), [\[2347\]](#), [\[2348\]](#), [\[2349\]](#). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass nur marginale Unterschiede in der prophylaktischen Wirksamkeit zwischen den Alphablockern bestehen.

Zur alleinigen perkutanen Radiotherapie ist die Datenlage weniger umfassend. Tsirkas et al. untersuchten die Einnahme von Tamsulosin ab Bestrahlungsbeginn versus keine Therapie [2350]: es zeigten sich ein signifikant geringerer Harnverhalt ($p = 0,027$) sowie eine Verbesserung der subjektiven und objektiven Endpunkte bei insgesamt guter Verträglichkeit.

Die bis dato zur Verfügung stehenden Studien haben gemeinsam, dass sie weder eine Verblindung noch eine Placebokontrolle aufweisen; zudem blieben potenziell symptomverstärkende Patientencharakteristika (wie z.B. Übergewicht) überwiegend unberücksichtigt oder wurden bei der Randomisierung nicht zur Stratifikation herangezogen.

11.14.2.4 Anticholinergika

11.158	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Anticholinergika (Tropiumchlorid, Solifenacin) können zur Behandlung der Beschwerden einer hyperaktiven Blase angewendet werden.	
Level of Evidence 2	[2351], [2352], [2353]	
	Starker Konsens	

Nachdem eine erste retrospektive Serie die Wirksamkeit des Anticholinergikums Tropiumchlorid zur Reduktion von Miktionsbeschwerden im Rahmen der Brachytherapie des Prostatakarzinoms nachweisen konnte [2352], bestätigten Yan et al. den zusätzlichen Effekt des Tropiumchlorids gemeinsam mit Tamsulosin in einer prospektiven, randomisierten Kohorte nach Brachytherapie der Prostata ($n = 111$) [2351]: obwohl sich der IPSS der Kombinationsgruppe (Tropiumchlorid + Tamsulosin) im Vergleich zur Tamsulosingruppe insgesamt nicht gebessert zeigte, ergab sich jedoch eine signifikante Verbesserung der "storage" Symptome, wie zum Beispiel die Pollakisurie, Nykturie und imperativer Harndrang. Auch die Lebensqualität war in der Kombinationsgruppe signifikant besser, bei vergleichbarem Nebenwirkungsprofil. Limitationen dieser Studie sind die fehlende Verblindung und Placebokontrolle. Studien mit Tropiumchlorid bei perkutaner Radiotherapie liegen bisher nicht vor.

11.14.2.5 Nicht-steroidale Antirheumatika

11.159	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Nicht-steroidale Antirheumatika (Ibuprofen) oder selektive Cyclooxygenase-2-Hemmer (Meloxicam, Celecoxib) können bei der Behandlung der Beschwerden im unteren Harntrakt nach Radiatio erwogen werden.	
Level of Evidence 2	[2354] , [2355] , [2356] , [2357]	
	Starker Konsens	

Eine kleine doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Studie berichtete keine Verbesserung der akuten Miktionsbeschwerden mit Ibuprofen (400 mg 1 x /Tag) bei der perkutanen Prostatabestrahlung [\[2356\]](#). Aufgrund der nur geringen Fallzahl (n = 49) sind die Ergebnisse jedoch kritisch zu betrachten.

Auf Basis einer ersten retrospektiven Erhebung, die durch Einnahme von Celecoxib einen verringerten Harnverhalt nach Brachytherapie der Prostata dokumentierte [\[2357\]](#), wurde dem Effekt von COX-Inhibitoren in diesem Zusammenhang weiter nachgegangen. Crook et al. fanden keinen Unterschied in der Wirkung von Meloxicam zwischen der Einnahme am Tag der Brachytherapie versus eine Woche vorher (n = 300) [\[2354\]](#). Tanaka et al. untersuchten den Effekt von Tamsulosin und Celecoxib gegenüber einer Monotherapie mit Tamsulosin (n = 300) [\[2355\]](#); der primäre Endpunkt (Unterschied im IPSS nach drei Monaten) wurde nicht erreicht. Die Kombinationsgruppe berichtete jedoch eine signifikante Reduktion der Pollakisurie sowie des Restharnvolumens. Eine fehlende Verblindung und Placebokontrolle sind auch hier Limitationen der Studie.

Gastrointestinale Nebenwirkungen und Schleimhautschäden durch nicht-steroidale Antiphlogistika sind zu berücksichtigen, insbesondere bei parallel bestehender Proktitis.

11.14.2.6 Hyperbarer Sauerstoff

11.160	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Hyperbarer Sauerstoff kann zur Behandlung der chronischen radiogenen (hämorrhagischen) Zystitis eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	[2358] , [2359]	
	Starker Konsens	

Hyperbarer Sauerstoff (hyperbaric oxygen oder HBO), also die Atmung von 100 % O₂ in einem abgeschlossenen Raum, in dem ein höherer Druck als der Atmosphärendruck vorherrscht, ermöglicht eine maximale Hämoglobinsättigung und eine gesteigerte O₂ Diffusion im Gewebe.

Die RICH-ART-Studie, eine skandinavische nicht-verblindete, randomisierte und kontrollierte Studie mit 79 Patient*innen mit chronischer Zystitis, mindestens sechs Monate nach pelviner Bestrahlung, untersuchte den Effekt von HBO auf Miktionsbeschwerden [2358]. Teilnehmer*innen erhielten entweder 30 – 40 Sitzungen HBO (5 x /Woche für 80 – 90 Minuten am Tag) oder Standardbehandlung (nicht uniform, ohne Restriktionen bezüglich Medikation oder Interventionen). Der primäre Endpunkt, die Verbesserung der urinalen EPIC nach 6 – 8 Monaten, war signifikant besser bei Patient*innen, die HBO erhalten hatten. Allerdings sind ein eventuell verzögerter Wirkungseintritt sowie milde Nebenwirkungen (41 % der HBO-Gruppe berichteten transiente Grad 1 – 2 Nebenwirkungen, vor allem Ohrenscherzen und verschwommenes Sehen) zu berücksichtigen. Zudem begrenzt die nicht einheitliche Behandlung im Kontrollarm die Aussagekraft der Ergebnisse.

11.14.2.7 Cranberry (großfrüchtige Moosbeere)

11.161	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Cranberrykapseln sollten nicht zur Prophylaxe oder Behandlung der radiogenen Zystitis angewendet werden.	
Level of Evidence 2	[2360], [2361]	
	Starker Konsens	

Dem Verzehr von Cranberries wird in der Naturheilkunde eine gesundheitsförderliche, teils antiinflammatorische Wirkung zugeschrieben und seit Jahrzehnten auch bei urologischen Beschwerden eingesetzt. Initiale Ergebnisse waren diskordant und aufgrund methodologischer Einschränkungen konnten keine abschließenden Aussagen getroffen werden [2362], [2363]. Herst et al. berichteten über eine doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Studie bei 101 Männern, die eine perkutane Prostatabestrahlung erhielten: diejenigen Patienten, die Cranberrykapseln einnahmen, zeigten tagsüber eine signifikant höhere Urinierfrequenz und eine schlechtere Blasenkontrolle [2360]. Auch in der Studie von Campbell et al. konnte kein Gruppenunterschied zwischen der Einnahme von Cranberry-Saft zur Einnahme von Apfel-Saft gesehen werden [2361].

11.14.2.8 Weitere Substanzen

11.162	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence 2	Auf Basis der aktuellen Datenlage ist eine Empfehlung für oder gegen die Anwendung der folgenden Substanzen nicht möglich: • Mirabegron • Sildenafil	
	[2364] , [2365] , [2366]	
	Starker Konsens	

Mirabegron, ein Beta-Sympathomimetikum, welches häufig bei der Behandlung einer überaktiven Blase eingesetzt wird, verbesserte in einer offenen randomisierten Studie bei 218 Männern nach Brachytherapie der Prostata die Häufigkeit und OAB-Symptomatik in Kombination mit Tamsulosin, im Vergleich zur Tamsulosin-Monotherapie [\[2366\]](#). Verblindete oder placebokontrollierte Serien sind nicht vorhanden.

Auch der zusätzliche Effekt von Sildenafil neben Tamsulosin wurde in einer kleinen Studie bei Prostata-Brachytherapie untersucht [\[2365\]](#). 35 Patienten mit erektiler Dysfunktion erhielten einen Monat nach der Implantation eine niedrige Dosis Sildenafil. Der IPSS nach drei Monaten war signifikant besser ($p = 0,035$). Alle weiteren Erhebungen (IPSS nach einem Monat, Uroflowmetrie und Restharnvolumen) waren unverändert. Aufgrund methodischer Einschränkungen ist eine Empfehlung nicht möglich (kleines Kollektiv, keine Verblindung oder Randomisierung, kurzes Follow-up).

11.14.2.9 Invasive Therapien

11.163	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei seltenen Nebenwirkungen (Stenose, Striktur, Fistelbildung, refraktäre Hämaturie) sollte eine Überweisung in eine entsprechende Fachabteilung (Urologie, Gynäkologie, Chirurgie) zur Diagnostik und weiteren (invasiven) Therapie erfolgen.	
	Starker Konsens	

Bei Interventionen wie Katheteranlage, Blaseninstillation oder Urethrotomie sind entsprechenden Fachdisziplinen hinzuzuziehen. In sehr seltenen Fällen kann bei therapierefraktärer hämorrhagischer Zystitis eine Zystektomie erforderlich werden.

11.14.3 Zusammenfassung

Tabelle 93: Zusammenfassung der Empfehlungen/ Statements

Erektile Dysfunktion			
		Empfehlungs- grad	Level of Evidenz
Prophylaxe			
Der Einsatz von Phosphodiesterase-5-Inhibitoren als Prophylaxe von männlichen sexuellen Funktionsstörungen nach Strahlentherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms sollte nicht erfolgen.	sollte nicht	B	1
Therapie			
Wenn der Patient eine Therapie der Erektile Dysfunktion nach Strahlentherapie wünscht, sollte als First-Line-Therapie ein Phosphodiesterase-5-Inhibitor eingesetzt werden.	sollte	B	1
Weibliche sexuelle Dysfunktion - Stenose der Vagina und Dyspareunie			
Prophylaxe und Therapie			
Vaginaldilatoren können zur Therapie und Prophylaxe von Vaginalstenosen nach beendeter Bestrahlung im Beckenbereich und Abklingen der akuten Strahlenfolgen eingesetzt werden.	können	0	3
Zur Behandlung von Symptomen einer Vaginalatrophie bei Patientinnen nach beendeter Bestrahlung im Beckenbereich stehen topisches Östrogen sowie inerte Gleitgele oder Cremes zur Verfügung*.	Statement		3
Harnorgane			
Basismaßnahmen			
Bei Auftreten urologischer Beschwerden unter Bestrahlung sollten andere Ursachen (z.B. Harnwegsinfekt, Lithiasis) stets ausgeschlossen und bei entsprechendem Nachweis eine kausale und/oder symptomatische Therapie initiiert	sollten	EK	

werden, ggf. auch unter Einbeziehung weiterer Fachdisziplinen.			
Beckenbodenübungen			
Prä- oder Rehabilitationsprogramme unter Anleitung und Beckenbodenübungen können zur Minimierung der Beschwerden des unteren Harntraktes angewendet werden.	können	0	2
α-Adrenozeptor-Antagonisten			
α -Adrenozeptor-Antagonisten (Tamsulosin, Silodosin, Naftopidil) können zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Obstruktionsbeschwerden und erhöhtem Restharnvolumen angewendet werden.	können	0	2
Anticholinergika			
Anticholinergika (Trospiumchlorid, Solifenacin) können zur Behandlung der Beschwerden einer hyperaktiven Blase angewendet werden.	können	0	2
Nicht-steroidale Antirheumatika			
Nicht-steroidale Antirheumatika (Ibuprofen) oder selektive Cyklooxygenase-2-Hemmer (Meloxicam, Celecoxib) können bei der Behandlung der Beschwerden im unteren Harntrakt nach Radiatio erwogen werden.	können	0	2
Hyperbarer Sauerstoff			
Hyperbarer Sauerstoff kann zur Behandlung der chronischen radiogenen (hämorrhagischen) Zystitis eingesetzt werden.	kann	0	2
Cranberry (großfrüchtige Moosbeere)			
Cranberrykapseln sollten nicht zur Prophylaxe oder Behandlung der radiogenen Zystitis angewendet werden.	sollten nicht	B	2
Weitere Substanzen			

Auf Basis der aktuellen Datenlage ist eine Empfehlung für oder gegen die Anwendung der folgenden Substanzen nicht möglich: • Mirabegron • Sildenafil	Statement		2
Invasive Therapien			
Bei seltenen Nebenwirkungen (Stenose, Striktur, Fistelbildung, refraktäre Hämaturie) sollte eine Überweisung in eine entsprechende Fachabteilung (Urologie, Gynäkologie, Chirurgie) zur Diagnostik und weiteren (invasiven) Therapie erfolgen.	sollte	EK	

12 Paravasate

Autor*innen: **Prof. Dr. Maïke de Wit**, Prof. Dr. Heinrich Dickel, PD Dr. Mojtaba Ghods, **Dr. Wilfried Grothe**, Dr. Burkhard Kreft, Dr. Tilman Schöning, Prof. Dr. Daniel Vallböhmer, Prof. Dr. Tim Vilz

12.1 Inzidenz von Paravasaten

Paravasate von Tumortheraeutika sind eine sehr gefürchtete, z. T. sehr schwerwiegende, aber in den allermeisten Fällen vermeidbare Komplikation in der Hämatologie und Onkologie. In der Literatur findet sich eine geschätzte Häufigkeit für alle Paravasationen von 0,1 % bis max. 6,5 % [\[2367\]](#), [\[2368\]](#). In neueren Untersuchungen werden deutlich niedrigere Inzidenzen angegeben [\[2369\]](#), [\[2370\]](#).

Aufgrund einer fehlenden zentralen Dokumentation ist die wahre Inzidenz weiterhin unklar und liegt vermutlich höher als angenommen [\[2371\]](#).

Im Jahr 2017 wurde durch die Oncology Nursing Society (ONS) versucht, eine nationale Benchmark für Chemotherapie-Paravasate zu definieren. Für die mehr als 700.000 ausgewerteten Infusionen wurde eine Paravasate-Inzidenz von 0,09 % ermittelt [\[2372\]](#).

Kommt es zu einer Paravasation bei zentral implantierten Venenzugängen, sind diese mit z.T. schwerwiegenderen Komplikationen assoziiert. Hierfür finden sich in der Literatur Inzidenz-Angaben von 0,26 % bis 4,7 % [\[2373\]](#), [\[2374\]](#), [\[2375\]](#).

12.2 Definition und Schädigungstypen

Bei einem Paravasat kommt es definitionsgemäß entweder zu einem Austritt des Tumortheraeutikums aus einem Gefäß in das umliegende Gewebe oder das Tumortheraeutikum wird versehentlich direkt in das Gewebe injiziert [\[2376\]](#). Die Gewebeschädigung kann von einer lokalen Entzündung bis zu einer Nekrose reichen. Bei Zerstörung von Nerven und Muskulatur kann es in der Folge zu einem vollständigen Funktionsverlust der betroffenen Extremität und sogar zur Amputation kommen [\[2377\]](#).

12.1	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2025
EK	Verbreitet ist die Einteilung von Paravasaten in drei Schädigungstypen: 1. gewebenekrotisierend (Vesicans) 2. gewebereizend (Irritans) 3. nicht gewebeschädigend (Non Vesicans/Neutrals)	
	Starker Konsens	

Der Umfang der lokalen Schädigung hängt in erster Linie von der Art des Tumortheraeutikums ab. Es werden drei Schädigungs-Typen unterschieden (siehe [Tabelle 94](#)) [\[2378\]](#), [\[2379\]](#), [\[2380\]](#), [\[2381\]](#), [\[2382\]](#), [\[2376\]](#):

1. Gewebenekrotisierender Schädigungstyp (Vesicans): Ein nekrotisierendes Agens (Vesicans) kann zur Blasenbildung und letztendlich zum lokalen Gewebsuntergang mit Nekrosen und Ulzerationen führen. Dieser Schädigungstyp kann in Nicht-DNS-bindende und DNS-bindende Substanzen weiter unterteilt werden:

Nicht DNS-bindenden Substanzen, z.B. Taxane und Vincaalkaloide, werden im Gewebe metabolisiert und neutralisiert.

DNS-bindende Substanzen, vor allem die Anthrazykline, aber auch Alkylanzien, verbleiben über längere Zeit im Gewebe und verursachen einen anhaltenden Schädigungszyklus mit entsprechend ausgedehnteren Gewebeschäden.

2. Gewebereizender Schädigungstyp (Irritants): Gewebereizende Tumortheraeutika führen meistens zu Schmerzen an der Injektionsstelle oder im Venenverlauf mit oder ohne lokale Inflammation. Es findet sich in der Regel keine Nekrose. Bei Austritt großer Mengen kann es allerdings zu kleineren Ulzerationen im Weichteilgewebe kommen.

3. Nicht gewebeschädigender Schädigungstyp (Non Vesicans bzw. Neutrals): Nicht gewebeschädigende Tumortheraeutika verursachen normalerweise keine lokalen Reaktionen. Einige von ihnen, wie beispielsweise Bleomycin und Methotrexat, können sogar intramuskulär verabreicht werden [\[2383\]](#).

Die Zuordnung der einzelnen Substanzen zu einem der drei Schädigungsmuster erfolgt auf einer teilweise sehr schmalen Datenbasis, wie einzelnen Fallberichten, Fallserien oder Herstellerangaben. Teils wurde die Verwendung unterschiedlicher Konzentrationen nicht berücksichtigt, teils entsprechen die Substanz-Eigenschaften nicht direkt den Schädigungstypen, sondern liegen zwischen diesen (z.B. Taxane und Oxaliplatin). Entsprechend bestehen teils erhebliche Abweichungen der Listen, die im Zeitverlauf von unterschiedlichen lokalen, nationalen und internationalen Institutionen erstellt wurden.

Die in der [Tabelle 94](#) dargestellte Einteilung der Substanzen kann daher nur eine Orientierung bieten, die auf einer aktuellen Literatur-Recherche und dem Konsens der Arbeitsgruppe beruht.

Tabelle 94: Einteilung der Substanzen nach ihrem Schädigungsmuster

Vesicans	Irritants	Neutrals
Amsacrin	Arsentrioxid	Aflibercept
Carmustin	Bendamustin	Aldesleukin
Cisplatin > 0,4 mg/ml ¹	Busulfan	Alemtuzumab
Dactinomycin	Cabazitaxel	Amivantamab

Vesicants	Irritants	Neutrals
Daunorubicin	Carboplatin ¹	Asparaginase
Doxorubicin	Cisplatin < 0,4 mg/ml ¹	Atezolizumab
Epirubicin	Dacarbazin	Avelumab
Idarubicin	Daunorubicin/Cytarabin (liposomal) ²	Bevacizumab
Mechlorethamine	Docetaxel	Bleomycin
Mitomycin-C	Doxorubicin (pegylated and liposomal) ²	Blinatumomab
Mitoxantron	Enfortumab-Vedotin	Bortezomib
Paclitaxel	Etoposidphosphat	Brentuximab-Vedotin
Trabectedin	Etoposid	Carfilzomib
Vinblastin	Floxuridin	Cemiplimab
Vincristin ¹	Fluorouracil ^{1, 3}	Cetuximab
Vincristin liposomal ²	Fotemustin	Cladribin
Vindesin	Gemcitabin	Clofarabine
Vinflunin	Ifosfamid	Cyclophosphamid
Vinorelbin	Irinotecan	Cytarabin
	Irinotecan (liposomal) ²	Cytarabin liposomal
	Ixabepilon	Daratumumab
	Loncastuximab-Tesirin	Decitabin
	Lurbinectedin	Denosumab
	Melphalan	Dinutuximab

Vesicants	Irritants	Neutrals
	Paclitaxel-nab	Dostarlimab
	Oxaliplatin	Durvalumab
	Sacituzumab-Govitecan	Eculizumab
	Streptozocin	Elotuzumab
	Temozolomid	Emapalumab
	Teniposid	Eribulin
	Topotecan	Fludarabin
	Trastuzumab-Emtasin	Gemtuzumab-Ozogamicin
	Treosulfan	Inotuzumab-Ozogamicin
		Ipilimumab
		Isatuximab
		Methotrexat
		Mosunetuzumab
		Naxitamab
		Nelarabin
		Nivolumab
		Obinutuzumab
		Ofatumumab
		Panitumumab
		Pembrolizumab
		Pemetrexed

Vesicants	Irritants	Neutrals
		Pentostatin
		Pertuzumab
		Pixantron
		Polatuzumab-Vedotin
		Pralatrexate
		Raltitrexed
		Ramucirumab
		Rituximab
		Siltuximab
		Tafasitamab
		Tagraxofusp
		Tebentafusp
		Teclistamab
		Temsirolimus
		Thiotepa
		Tisotumab-Vedotin
		Trastuzumab
		Trastuzumab-Deruxtecan
		Tremelimumab
¹ Höhere Konzentrationen sind mit einem höheren Risiko für Gewebeschäden verbunden. ² Die Erfahrungen mit liposomalen Substanzen sind begrenzt. Im Allgemeinen werden Gewebeschäden im Vergleich zu nicht liposomalen Substanzen als weniger wahrscheinlich angesehen. ³ Hohes Risiko einer Venenentzündung bei kontinuierlicher Infusion.		

Vesicants	Irritants	Neutrals
Zu berücksichtigen ist die Limitation der Klassifikation aufgrund der wenigen Daten zu Paravasaten, insbesondere bei neueren Substanzen		

12.3 Stadien-Einteilung von Paravasatschäden

Die Beurteilung der Schädigung erfolgt anhand von fünf Kriterien: Schmerz, Ödem, Zeit bis zur kapillären Füllung, Hauttemperatur und Hautintegrität.

Eine einheitliche Dokumentation erleichtert die Vergleichbarkeit der Schädigungen.

Nach Millam (1988) können vier Stadien unterschieden werden [\[2384\]](#), [\[2385\]](#), [\[2386\]](#).

Tabelle 95: Stadien-Einteilung von Paravasatschäden (nach Millam 1988)

Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3	Stadium 4
Schmerzen an der Punktionsstelle	Schmerzen an der Punktionsstelle	Schmerzen an der Punktionsstelle	Schmerzen an der Punktionsstelle
Spülung mit Schwierigkeit	leichte Schwellung	deutliche Schwellung	sehr ausgeprägte Schwellung
kein Erythem oder Schwellung	leichte Rötung	Abblassung	Abblassung
	keine Blässe	Kälte	Kälte
	rasche kapilläre Füllung unter dem Infiltrat	rasche kapilläre Füllung unter dem Infiltrat	kapilläre Füllung nach > 4 Sekunden
	gutes Pulsvolumen unter dem Infiltrat	gutes Pulsvolumen unter dem Infiltrat	schwacher oder fehlender Puls
			Zerfall der Haut
			Nekrose

Der Nutzen einer einheitlichen Stadien-Einteilung von Paravasat-Verletzungen zur Dokumentation, Einordnung von Fallberichten und für die Beurteilung therapeutischer Maßnahmen im Rahmen von Forschungsprojekten wird in der neueren Literatur an vielfacher Stelle betont [\[2387\]](#), [\[2388\]](#), [\[2389\]](#).

Neben Adaptionen der auf Millam (1988) zurückzuführenden Stadien-Einteilung findet eine Einteilung nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE, Version 5.0) Anwendung. Diese nominal fünfgradige Einteilung besteht de facto aus zwei Stadien: Grad 2 - Lokalreaktion und Grad 3 - Ulzeration oder Nekrose und impliziert bei Grad 3 Verletzungen ein chirurgisches Vorgehen. Diese Einteilung kann alternativ zu den Millam-Stadien verwendet werden [\[2390\]](#)

Unverändert werden die Stadieneinteilungen in Praxis und Publikationen nur selten eingesetzt: In einer britischen Befragung unter Kinderonkolog*innen aus dem Jahr 2018 wurde in nur 5 von 13 führenden onkologischen Abteilungen per Protokoll eine Stadien-Einteilung zur Beurteilung des Schweregrades einer Paravasation verwendet

[2388]. In einem systematischen Review von 26 Studien über Paravasationen bei Kindern wurde das Ausmaß der Schädigung nur bei 197 der 728 eingeschlossenen Kinder (27 %) festgehalten [2391]. Die Einordnung von Fallberichten und der Vergleich von Studienergebnissen werden hierdurch beeinträchtigt.

12.4 Klinischer Verlauf eines Paravasates

Frühe Symptome sind meistens eine Lokalreaktion mit Schmerzen unterschiedlicher Intensität. Diese treten normalerweise sofort, seltener zeitlich verzögert erst nach Tagen und sehr selten nach Wochen auf [2392]. Im Folgenden ist der zeitliche Verlauf einer typischen Anthrazyklin-Paravasation dargestellt [2378], [2371], [2390]:

Sofort nach Paravasation treten brennende, stechende Schmerzen mit lokaler Schwellung und Rötung auf.

Stunden später folgt meistens ein Ödem mit zunehmenden Schmerzen und lokaler Rötung.

Innerhalb von Tagen kommt es zu einer Induration mit Thrombosierung von Kapillaren mit Nekrobiose von Kollagen.

Nach mehreren Wochen können nach wie vor Schmerzen vorhanden sein. Im Wundgebiet können Sklerosierungen, Hautatrophien und möglicherweise Exulzerationen auftreten. Ulzera entwickeln sich schleichend und dringen bis in die tieferen Hautschichten vor.

Erst nach Wochen und Monaten kommen die Ulzerationen zum Stillstand. Eine langsame Abheilung beginnt nach ca. sechs Monaten. Hauttransplantate werden häufig abgestoßen. Als Dauerschäden können Kontrakturen mit Dauerschmerzen auftreten. In Ausnahmefällen kann eine Amputation der betroffenen Extremität notwendig werden.

12.5 Differenzialdiagnosen

In Abgrenzung zu einem Paravasat müssen verschiedene Differenzialdiagnosen in Erwägung gezogen werden.

12.2	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Paravasaten sollen die wesentlichen Differenzialdiagnosen berücksichtigt werden. Dazu zählen die Thrombophlebitis, lokale und systemische Hypersensitivitätsreaktionen, das Recall-Phänomen und die Photosensitivität.	
	Starker Konsens	

12.5.1 Thrombophlebitis

Die Thrombophlebitis zählt zu den häufigsten lokalen Komplikationen bei der Applikation von Tumortheraeutika. Der Entstehungsmechanismus liegt zum einen in einer lokalen Infektion durch unsteriles Arbeiten und zum anderen in einer

Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber dem Tumorthérapeutikum begründet. Erklärbar ist diese Überempfindlichkeitsreaktion auch durch geringe Tumorthérapeutikum-Mengen, die in das Endothel der Venenwand eindringen. In den allermeisten Fällen ist nicht das Tumorthérapeutikum für die Thrombophlebitis verantwortlich, sondern die Trägersubstanz. Beispiele dafür sind Carmustin, Dacarbazin, Docetaxel, Fotemustin, Melphalan, Paclitaxel und Teniposid [\[2371\]](#).

12.5.2 Lokale Hypersensitivitätsreaktion

Bei der lokalen Hypersensitivitätsreaktion handelt es sich um einen immunologisch bzw. nicht-immunologisch vermittelten Prozess. Typischerweise treten Schmerzen im proximalen Verlauf der zur Injektion verwendeten Vene, Erytheme, urtikarielle Effloreszenzen mit Juckreiz oder äußerst selten eine Systemreaktion unter dem klinischen Bild einer Anaphylaxie auf. Die lokalen Symptome lassen meist innerhalb einer Stunde nach Beendigung der Infusion und Spülen des Gefäßes spontan nach. Die topische Applikation von potenten Glukokortikoiden, z.B. Clobetasolpropionat, wird manchmal als wirksam beschrieben. Eine lokale Hypersensitivitätsreaktion tritt besonders beim Einsatz von u. a. Asparaginase, Bleomycin, Melphalan und Cisplatin auf [\[2371\]](#), [\[2393\]](#), [\[2394\]](#). Des Weiteren finden sich derartige lokale Hypersensitivitätsreaktionen auch bei der Applikation von Bendamustin.

Davon abzugrenzen ist der sog. „Adriamycinflare“, der bei ca. 3 % der Doxorubicin-Applikationen vorkommen kann [\[2395\]](#), [\[2396\]](#). Klinisch finden sich Erytheme sowie Verhärtungen entlang des Venenverlaufes. Die Symptomatik bleibt auch nach Abbruch der Infusion bestehen [\[2371\]](#).

12.5.3 Systemische Hypersensitivitätsreaktionen

Allergische (anaphylaktische) bzw. nicht-allergische (anaphylaktoide) systemische Hypersensitivitätsreaktionen können grundsätzlich bei der zielgerichteten Antikörpertherapie, aber auch bei anderen Tumorthérapeutika auftreten. Der zugrundeliegende Pathomechanismus ist in einem Teil der Fälle IgE-vermittelt und dann als immunologisch-vermittelte Soforttypallergie zu werten. Aber auch durch eine unspezifische, IgE-unabhängige Freisetzung von Anaphylaxie-Mediatoren - vordergründig Histamin - können gleichartige systemische Hypersensitivitätsreaktionen auftreten. Das klinische Bild reicht von einer generalisierten Urtikaria bis zum lebensbedrohlichen Schock. Häufiger beobachtet wurde dieses Phänomen z. B. bei Rituximab oder Paclitaxel [\[2397\]](#), [\[2398\]](#).

12.5.4 Recall-Phänomen

Als Recall-Phänomen nach vorangegangener Chemotherapie wird das erneute Auftreten einer dermalen Reaktion an der ursprünglichen Paravasatstelle bei erneuter korrekter Applikation einer Chemotherapie beschrieben. Für Zytostatika ist dieses Phänomen in einigen Fallserien v. a. für Anthrazykline, Gemcitabin und Taxane beschrieben [\[2399\]](#), [\[2381\]](#).

Als Recall-Phänomen nach vorangegangener Radiatio wird das Auftreten einer Chemotherapie-induzierten dermalen Reaktion an der ursprünglichen Stelle der Radiatio beschrieben. Dieses Phänomen wird v. a. bei der Applikation von Anthrazyklinen, Taxanen, Etoposid, Gemcitabin, Methotrexat, Vinblastin und Bleomycin beobachtet. Das Phänomen kann mit einer Latenz von bis zu 15 Jahren nach Abschluss der Bestrahlung auftreten [\[2400\]](#) und wurde offenbar auch nach

Applikation neuer zielgerichteter Therapien und Immuncheckpoint-Inhibitoren beobachtet [2401], [2402], [2403], [2404], [2405], [2406].

12.5.5 Photosensitivität

Generell sind alle Tumortheraeutika in der Lage die Photosensitivität, d.h. die Lichtempfindlichkeit zu erhöhen. Dabei können sie sowohl phototoxisch als auch photoallergisch wirken. Klinisch findet sich das Bild eines „Sonnenbrandes“ (Dermatitis solaris) mit Erythem, Ödem- bis hin zur Blasenbildung. Stark ausgeprägte Hautreaktionen konnten nach der Applikation von Dacarbazin beobachtet werden, aber auch Bleomycin, Dactinomycin, 5-FU, Methotrexat und Vinblastin können eine pathologisch erhöhte Lichtempfindlichkeit verursachen [2407]. Auch bei neueren Präparaten in der Tumorthherapie kann eine erhöhte Lichtempfindlichkeit auftreten. Bekannt ist dies insbesondere für den BRAF-Inhibitor Vemurafenib [2408].

12.6 Risikofaktoren

In den allermeisten Fällen ist ein Paravasat vermeidbar. Vor Applikation von Tumortheraeutika ist es sinnvoll, das Risiko für das Auftreten einer Paravasation anhand bestimmter Risikofaktoren zu bestimmen. Ein entsprechender Score existiert nicht. Es werden folgende Risikofaktoren unterschieden: iatrogene, Patient*innen-, Wirk- oder Hilfsstoff- und Katheter-assoziierte Risikofaktoren (Tabelle 96) [2378], [2409], [2371], [2380].

Tabelle 96: Zusammenfassung der wesentlichsten Risikofaktoren für das Auftreten einer Paravasation

Iatrogen	Patient*innen-assoziiert	Wirk-/ Hilfsstoff-assoziiert	Katheter-assoziiert
nicht-qualifiziertes oder übermüdetes Personal unangemessenes Umfeld bei der Punktion: Zeitdruck fehlende Ruhe und Platz fehlende Lagerungsmöglichkeit für den Unterarm	Venenbeschaffenheit (fragile oder sklerosierte Gefäße)	gewebescheidigendes Potential und Menge der eingesetzten Substanz	mangelhafte Fixierung des Zugangs bzw. der Portnadel
Venenpunktionstechnik (z.B. multiple Punktionen)	(Thrombo-)Phlebitis	Konzentration des Wirkstoffes in der Zytostatika-Zubereitung	zu tief implantierte Portsysteme, ungünstige Stelle
Selektion des Punktionsortes:	Veränderungen der venösen Zirkulation (z.B. Leberzirrhose)	unphysiologischer pH-Wert und Osmolarität	Katheter-Fehltagen

Iatrogen	Patient*innen-assoziiert	Wirk-/ Hilfsstoff-assoziiert	Katheter-assoziiert
Unterarm → Handrücken → Ellenbeuge (am unsichersten)			
Bolus-Injektionen	generalisierte Gefäßerkrankungen	applizierte Menge und Konzentration der beigesetzten Hilfsstoffe	Thrombosen der Portspitze
unzureichende Überwachung der Punktionsstelle bei laufender Infusion Intransparentes Verbandsmaterial	verminderte Lymphdrainage nach axillärer Lymphknoten-dissektion	Vasoaktivität	lang einliegende Kathetersysteme und damit Verschleiß des Kathetermaterials
unzureichende Patient*innenaufklärung über die Wichtigkeit der Angabe von Schmerzen	vorbestehende Polyneuropathie und damit einhergehendes vermindertes Schmerzempfinden	direkter zytotoxischer Effekt (DNS-bindend und Nicht-DNS-bindend)	Port Diskonnektionen/ Ruptur des Portschlauches
Nichtbeachten von Patient*innenangaben über Schmerzen etc.	motorische Unruhe		
	eingeschränkte Kommunikationsfähigkeit (ältere, jüngere Patient*innen, Patient*innen mit kultureller und/oder sprachlicher Barriere)		
	Adipositas		

12.6.1 Katheter-assoziierte Risikofaktoren (Portsysteme, zentralvenöse Katheter)

Bei Patient*innen mit schlechten Venenverhältnissen bietet es sich an, vor Beginn einer Chemotherapie ein zentrales Kathetersystem zu implantieren. Damit kann das Risiko für eine Paravasation gesenkt werden. Falls es jedoch zur Paravasation bei zentralen Zugängen kommt, ist mit einem größeren Ausmaß an Gewebeschädigung zu rechnen. Des Weiteren gestaltet sich die Behandlung derartiger Paravasate z.T. sehr schwierig. Bei Portsystem-assoziierten Paravasaten kann es zu einer Schädigung von Thoraxwand, mediastinalen Strukturen und des Pleuraraumes kommen [2410]. Die Injektion von Zytostatika über ein Port-System oder einen zentralvenösen Katheter gegen erhöhten Widerstand ist zu vermeiden, da Fehllagen bzw. Diskonnektionen des Portschlauches mit entsprechender Paravasation beschrieben sind [2411]. In solchen Verdachtsfällen muss eine Röntgen-Kontrastmitteldarstellung unter Durchleuchtung erfolgen.

12.7 Prophylaxe von Paravasaten

Um das Risiko für eine Paravasation von Tumortheraeutika zu minimieren oder gänzlich zu verhindern, steht die Prophylaxe von Paravasaten im Vordergrund. Vor der Applikation von Tumortheraeutika ist es wichtig, den Wirkstoff hinsichtlich seines Gefahrenpotenzials bei Paravasation zu kategorisieren (siehe [Tabelle 94](#)).

Damit das Personal geschult ist und eingearbeitet bleibt, wird eine regelmäßige z.B. jährliche Schulung zu dem Thema empfohlen [\[2412\]](#).

12.3	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2025
EK	1. Folgende Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung von Paravasaten sind zu beachten: 1. Verabreichung nur durch geschultes Personal 2. Aufklärung der Patientin/ des Patienten über die Möglichkeit eines Paravasates mit den entsprechend einhergehenden Symptomen (Schmerz, Schwellung, Rötung) und Aufforderung zu vorsichtigem Verhalten 3. Anlage eines Gefäßzuganges in einem angemessenen Umfeld, möglichst in Unterarmmitte, keine Mehrfachpunktionen derselben Vene 4. möglichst Verwendung flexibler Kanülen (keine Stahlkanülen) 5. sichere Fixierung des Gefäßzuganges, möglichst mit Einsicht auf die Punktionsstelle (transparentes Verbandsmaterial) 6. Lagekontrolle: Aspiration von Blut, Spülung des Zuganges mit NaCl 0,9 % (außer Oxaliplatin: 5%ige Glukose), bei zentralvenösen Kathetern bei Bedarf zusätzlich Lagekontrolle mittels Röntgen-Thorax oder ggf. Kontrastmitteldarstellung 7. Applikation: nicht gegen einen Widerstand, Eile bei der Applikation vermeiden, regelmäßige Kontrolle des Zugangs 8. Spülung nach Ende der Applikation, um Substanzrückstände im umliegenden Gewebe zu verhindern 9. Besonderheiten bei nekrotisierenden Substanzen: • bei Polychemotherapie zuerst Gabe des Vesicans • keine Applikation mit Spritzenpumpe • keine Dauerinfusion über einen peripher venösen Zugang • bei Bolus-Injektion vorzugsweise Applikation via Y-Stück	
	Starker Konsens	

In der Literatur gibt es keine eindeutigen, wissenschaftlich belegten Informationen zur Verwendung von Infusionspumpen. Die internationalen Empfehlungen sind widersprüchlich. Auch ohne den Einsatz von Infusionspumpen ist ein Paravasat möglich. Vorstellbar ist, dass Infusionspumpen mit einem sensiblen Alarmsystem größere Paravasate verhindern. Allerdings liegen keine vergleichenden Studien vor. Werden Spritzenpumpen eingesetzt, ist auf einen minimalen Infusionsdruck und

niedrige Druckgrenzen zu achten, um einen frühzeitigen Alarm mit Förderstopp auszulösen.

12.8 Allgemeine therapeutische Maßnahmen bei Paravasation

Sobald das Auftreten eines Paravasates bemerkt wird, ist umgehend eine entsprechende Therapie einzuleiten [\[2413\]](#), [\[2382\]](#).

12.4	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2025
EK	Sofortmaßnahmen: 1. Kanüle oder Portnadel belassen 2. sofortiges Beenden der Infusion 3. Paravasat-Notfallset besorgen 4. Handschuhe anziehen 5. keinen Druck auf Paravasatstelle ausüben 6. mit einer 10 ml Spritze so viel wie möglich des Paravasates ohne Druck von außen aspirieren 7. anschließend Kanüle oder Portnadel unter Aspiration entfernen 8. Hochlagerung und Ruhigstellung der betroffenen Extremität 9. Applikation einer entsprechenden Analgesie (falls erforderlich) 10. Applikation von trockener Kälte oder Wärme (falls indiziert, siehe Kapitel 12.10) 11. Applikation eines Antidots (falls indiziert, keinesfalls über den gleichen Zugang, siehe Kapitel 12.11) 12. Konsultation einer Chirurgin/ eines Chirurgen (falls indiziert, siehe Kapitel 12.13) 13. Sorgfältige Dokumentation der Paravasation • Markierung der Paravasatstelle • wenn möglich Fotodokumentation • ggf. weitere Bildgebung • Verwendung eines standardisierten Dokumentationsbogens • wiederholte Kontrollen und Dokumentation in Abhängigkeit der Symptomatik 14. keine Okklusivverbände oder Alkoholumschläge 15. Aufklärung der Patientin/ des Patienten über das stattgefundene Paravasat und Aufforderung zur Selbstbeobachtung (Schmerz, Schwellung, Rötung)	
	Starker Konsens	

12.9 Substanz-spezifische Therapie bei Paravasation

Nach Durchführung allgemeiner therapeutischer Maßnahmen ist in Abhängigkeit der ausgetretenen Substanz eine spezifische Therapie zu initiieren. Das Therapieprinzip richtet sich nach dem Schädigungstyp der jeweiligen Substanz (siehe [Kapitel 12.2](#)).

DNS-bindende Substanzen: („Localise and Neutralise Strategy“):

Einsatz trockner Kälte um die Verteilung des Vesicans und die zelluläre Wiederaufnahme zu behindern.

Zusätzlich Einsatz eines substanzspezifischen Antidots.

Nicht-DNS-bindende Substanzen: („Disperse and Dilute Strategy“):

Einsatz von trockener Wärme zur Vasodilatation und damit Verbesserung der Durchblutung.

Zusätzlicher Einsatz substanzspezifischer Therapeutika mit dem Ziel der Steigerung der Reabsorption.

12.10 Lokale Thermotherapie

12.10.1 Trockene Wärme

12.5	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Paravasation von Vincaalkaloiden und Oxaliplatin sollte trockene Wärme 4-mal täglich für 20 min über 24 - 48 Stunden zusätzlich zu den anderen Maßnahmen appliziert werden.	
	Starker Konsens	

Durch die Applikation von Wärme kommt es zu einer Vasodilatation und in der Folge zu einem gesteigerten Abtransport der toxischen Substanz aus dem Gewebe, eine Wirksamkeit wurde bei Paravasaten mit Vincaalkaloiden aber auch Oxaliplatin gezeigt [\[2414\]](#), [\[2415\]](#), [\[2416\]](#), [\[2377\]](#), [\[2382\]](#).

Für die Paravasation anderer Zytostatika finden sich in der Literatur keine Angaben, sodass bezüglich der Applikation von Wärme bei anderen Substanzen keine Aussage möglich ist.

12.10.2 Trockene Kälte

12.6	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Paravasation von Amsacrin, Cisplatin, Dactinomycin, nicht-liposomalen Anthrazyklinen, Mitoxantron und Mitomycin sollte trockene Kälte 4-mal täglich für mindestens 15 Minuten über 24 - 48 Stunden zusätzlich zu den anderen Maßnahmen angewendet werden. Für die Applikation von trockener Kälte bei Paravasation anderer Zytostatika finden sich in der Primärliteratur keine Angaben. In Analogie zu anderen Leitlinien kann die Applikation von Kälte empfohlen werden (nicht bei Vincaalkaloiden und Oxaliplatin).	
	Starker Konsens	

Der Wirkmechanismus von trockener Kälte beruht auf der Vasokonstriktion von Gefäßen und damit der verminderten Ausbreitung der Zytostatika im Gewebe [2417]. Dieser Mechanismus konnte in einzelnen *in vitro* Versuchen belegt werden [2414], [2416]. Des Weiteren konnte in einzelnen Fallberichten durch die Applikation von Kälte oder Wärme eine Ulzeration verhindert werden [2416]. Die Applikation erfolgt grundsätzlich trocken, da beim Einbringen von Feuchtigkeit die Gefahr der Mazeration besteht [2418].

12.11 Antidota

In der Literatur finden sich nur belastbare Daten über die Wirksamkeit der substanzspezifischen Antidota Dexrazoxan, Dimethylsulfoxid (DMSO), Hyaluronidase und Dexamethason.

12.11.1 Dexrazoxan

Dexrazoxan ist ein wasserlösliches Analogon des Eisenchelators Ethylenamintetraessigsäure (EDTA) sowie ein Inhibitor der Topoisomerase II [2379], [2377]. Es wurde 2007 für die Behandlung von Anthrazyklin-Paravasaten zugelassen. Bei rechtzeitigem Einsatz ist es in der Lage eine Nekrose zu verhindern. Generell auftretende Nebenwirkungen sind Myelotoxizität, Nausea, Alopezie, Mukositis und ein Anstieg der Transaminasen.

12.7	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Paravasation von Anthrazyklinen (liposomale Anthrazykline ausgeschlossen) sollte die Applikation von Dexrazoxan erfolgen. Vorgehen: • Infusion von Dexrazoxan über eine Vene der nicht betroffenen Extremität • Dosierung: Tag 1 und 2: 1.000 mg/m², Tag 3: 500 mg/m² (Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz, siehe Fachinformation)	

12.7	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
	Applikation möglichst früh innerhalb von 6 Stunden nach Paravasation Infusionsdauer: 1 - 2 Stunden	
Level of Evidence 2	[2419] , [2420]	
	Starker Konsens	

12.8	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei sehr kleiner Paravasation von Anthrazyklinen und fehlender klinischer Symptomatik (z. B. Schmerz, Schwellung) kann auf die Applikation von Dexrazoxan verzichtet werden.	
	Starker Konsens	

Diese Empfehlungen beruhen v. a. auf den beiden prospektiven, multizentrischen, Open-label Phase-II- und III-Studien TT01 und TT02, die einarmig durchgeführt wurden. Die TT01-Studie war eine dänische Multicenter-Studie, in die insgesamt 23 Patient*innen eingeschlossen wurden. Die TT02-Studie mit insgesamt 57 Patient*innen mit Paravasation wurde als internationale Multicenter-Studie u. a. in Deutschland und Italien durchgeführt. Alle Patient*innen, bei denen eine Paravasation mit Anthrazyklinen beobachtet wurde, erhielten einmal tägliche eine intravenöse Infusion mit Dexrazoxan für insgesamt drei Tage. Die beteiligte sichtbare Hautoberfläche betrug in TT01 23 cm² und in TT02 39 cm². In beiden Studien konnte bei 98,2 % der Fälle eine chirurgische Intervention durch Behandlung mit Dexrazoxan verhindert werden. Bei 75 % der Patient*innen konnte die Chemotherapie nach Paravasation zeitgerecht fortgeführt werden [\[2420\]](#). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Fontaine et al. in einer retrospektiven Analyse mit 41 Patient*innen, die nach Extravasation von u.a. Anthrazyklinen mit Dexrazoxan (Savene®) behandelt wurden: Durch die Applikation von Dexrazoxan wurde ein chirurgisches Debridement nach Paravasation von Anthrazyklinen bei 95 % der betroffenen Patient*innen verhindert [\[2419\]](#).

12.11.2 Dimethylsulfoxid (DMSO)

DMSO als bipolares Lösungsmittel ist ein potenter Radikalfänger [\[2421\]](#). Die Wirksamkeit von DMSO bei Paravasation von Zytostatika wurde zunächst in zahlreichen Tierversuchen sowie Fallbeschreibungen nachgewiesen [\[2422\]](#), [\[2423\]](#), [\[2424\]](#). Die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind lokale Schmerzen (Brennen), Juckreiz, selten Blasenbildung und ein knoblauchartiger Mundgeruch [\[2425\]](#), [\[2423\]](#).

12.9	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Amsacrin-, Cisplatin-, Dactinomycin- und Mitomycin C-Paravasaten sollte die Paravasatstelle mit Dimethylsulfoxid (DMSO) 99 % betupft werden.	
Level of Evidence 3	[2376] , [2381] , [2413] , [2425] , [2426]	
	Starker Konsens	

12.10	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Bei Anthrazyklin-Paravasaten, bei denen kein Dexrazoxan appliziert wurde, soll die Gabe von DMSO erfolgen. Vorgehen: • Applikation alle acht Stunden für mindestens 7 - 14 Tage • Tupfen, nicht reiben oder Druck ausüben • Paravasatstelle nach DMSO-Applikation nicht abdecken, DMSO trocknet an der Luft Bei gleichzeitiger lokaler Therapie mit Kälte zeitliches Intervall von mind. 15 min einhalten.	
Level of Evidence 3	[2425] , [2381] , [2426] , [2376] , [2413]	

12.11	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Bei Paravasation eines liposomalen Anthrazyklins soll die Applikation von DMSO nicht erfolgen.	
	Starker Konsens	

Diese Empfehlungen beruhen u. a. auf einer prospektiv, einarmig durchgeführten Studie. Dabei wurden zwischen 1991 und 1994 insgesamt 144 Patient*innen mit einer Paravasation von Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin, Mitoxantron, Cisplatin, Carboplatin, Ifosfamid und Fluorouracil eingeschlossen. Die Patient*innen erhielten topisch eine hochkonzentrierte Lösung von DMSO (99 %) alle acht Stunden für sieben Tage sowie eine lokale Kältetherapie dreimal täglich. Nur eine Person entwickelte im Verlauf eine Ulzeration [\[2425\]](#). Zu ähnlichen Ergebnissen kam Olver in seiner einarmigen Studie von 1988. Dabei wurden 20 Patient*innen mit Paravasation von

Anthrazyklinen mit hochkonzentriertem DMSO behandelt. Das betroffene Areal wurde alle sechs Stunden mit DMSO betupft. Die Behandlung wurde über 14 Tage fortgesetzt. Die Nachbeobachtung erfolgte über drei Monate, wobei bei keiner Person eine chirurgische Intervention erforderlich war. Es zeigte sich bei zehn Patient*innen lediglich eine vermehrte Pigmentation der ehemaligen Paravasatstelle [2426]. Seit Einführung von Dexrazoxan ist die Applikation von DMSO bei Paravasation von Anthrazyklinen in den Hintergrund getreten.

Bei Paravasation von liposomalen Anthrazyklinen ist die Applikation von DMSO kontraindiziert. DMSO ist aufgrund seiner lipidlöslichen Eigenschaften in der Lage, Anthrazykline aus den Liposomen freizusetzen. Eine erhebliche Gewebeschädigung ist möglich [2427]. Aufgrund der Seltenheit von Paravasationen von Zytostatika, wenigen therapeutischen Optionen bei iatrogenem Schaden und geringem Schadenspotential von DMSO erfolgte die Empfehlung durch die Leitliniengruppe.

12.11.3 Hyaluronidase

Hyaluronidase ist ein Enzym, das Bindegewebe auflösen kann und daher bei der Therapie bestimmter Paravasate eingesetzt wird. Dabei verbessert es die Absorption und die Verteilung ausgetretener Substanzen in das Gewebe [2428]. Die Angaben zur Dosierung schwanken in der Literatur zwischen 100 und 1.500 IE, sie richtet sich nach der Größe des Paravasates [2429]. Die [Abbildung 11](#) zeigt die Applikation von Hyaluronidase durch periläsionale Injektionen.

12.12	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Paravasation von Vincaalkaloiden sollte die Paravasatstelle mit Hyaluronidase subkutan oder intradermal periläsional umspritzt werden (Cave: OFF-LABEL)*. Vorgehen: • Dosierung: 1 - 10 Ampullen à 150 IU (Angaben schwanken in der Literatur zwischen 100 und 1.500 IU) • Lösung der Hyaluronidase in 1ml Lösungsmittel (z. B. NaCl 0,9 %) • Bei der Gabe ist auf eine ausreichende lokale Analgesie zu achten (z.B. Lidocain 1 %). * Die Indikation zur Nutzung der Hyaluronidase bei Paravasaten wurde im November 2017 in der Fachinformation zu Hyaluronidase der Firma Riemser gestrichen. Im Zuge der Nachzulassung des Medikamentes wurde diese Änderung vorgenommen, da präklinische Daten aus Zell- und Tiermodellen vermuten lassen, dass Hyaluronidasen Einfluss auf das Wachstum und die Ausbreitung von Tumoren haben könnten. Es existieren jedoch weder klinische Studien, die eine erhöhte Metastasierungsrate belegen, noch gibt es Berichte zu diesen Nebenwirkungen bei der Applikation von Arzneimitteln, die Hyaluronidase in höheren Konzentrationen enthalten und die über längere Zeit appliziert werden. Der Einsatz von Hyaluronidase bei einem Paravasat wird als einmalige Applikation durchgeführt und ist keine Dauermedikation.	
Level of Evidence 3	[2381], [2413], [2428]	
	Starker Konsens	

In der Arbeit von Bertelli et al. (1994) wurde bei sieben Patient*innen nach Paravasation von Vincaalkaloiden Hyaluronidase als Antidot appliziert. Bei allen Patient*innen konnte so eine Nekrose verhindert werden [2428].

12.13	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei Paravasation von Paclitaxel kann die Paravasatstelle mit Hyaluronidase subkutan oder intradermal periläsional umspritzt werden (Cave: OFF-LABEL)*. Vorgehen: • Dosierung: 1-10 Ampullen à 150 IU (Angaben schwanken in der Literatur zwischen 100 und 1.500 IU) • Lösung der Hyaluronidase in 1 ml Lösungsmittel (z.B. NaCl 0,9 %) • Bei der Gabe ist auf eine ausreichende lokale Analgesie zu achten (z.B. Lidocain 1 %). * Die Indikation zur Nutzung der Hyaluronidase bei Paravasaten wurde im November 2017 in der Fachinformation zu Hyaluronidase der Firma Riemser gestrichen. Im Zuge der Nachzulassung des Medikamentes wurde diese Änderung vorgenommen, da präklinische Daten aus Zell- und Tiermodellen vermuten lassen, dass Hyaluronidasen Einfluss auf das Wachstum und die Ausbreitung von Tumoren haben könnten. Es existieren jedoch weder klinische Studien, die eine erhöhte Metastasierungsrate belegen, noch gibt es Berichte zu diesen Nebenwirkungen bei der Applikation von Arzneimitteln, die Hyaluronidase in höheren Konzentrationen enthalten und die über längere Zeit appliziert werden. Der Einsatz von Hyaluronidase bei einem Paravasat wird als einmalige Applikation durchgeführt und ist keine Dauermedikation.	
Level of Evidence 3	[2381], [2413], [2430]	
	Starker Konsens	

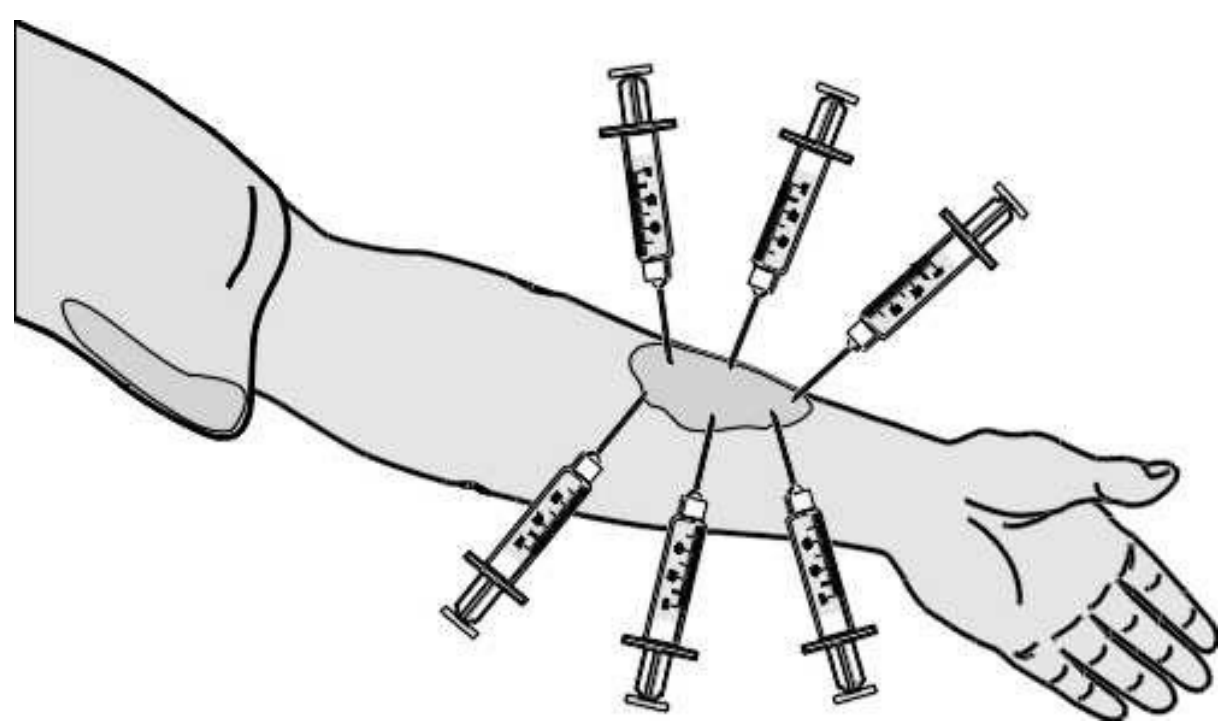


Abbildung 11: Applikation von Hyaluronidase durch periläsionale Injektionen

aus: Schmoll et al. 2006 [2431], Kompendium für internistische Onkologie, mit freundlicher Genehmigung durch den Springer Verlag

12.11.4 Natriumthiosulfat

12.14	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2025
Empfehlungsgrad A	Bei Auftreten eines Paravasates soll Natriumthiosulfat nicht gegeben werden.	
Level of Evidence 3	[2432], [2371], [2433], [2434], [2383]	
	Starker Konsens	

Bei Natriumthiosulfat handelt es sich chemisch um das Natriumsalz der in freiem Zustand instabilen Thioschwefelsäure. Im Mausmodell war Natriumthiosulfat in der Lage, die toxische Wirkung von Mechlorethamin zu neutralisieren und so eine Schädigung der Haut zu verhindern [2432]. Zu ähnlichen Ergebnissen kam die Arbeitsgruppe um Marshall 2000 bei Tierversuchen an Ratten [2433]. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde zunächst extrapolierend von einer Wirksamkeit von Natriumthiosulfat bei Paravasation bei Menschen ausgegangen. Aufgrund der fehlenden klinischen Daten zur Wirksamkeit beim Menschen, der invasiven Applikation und der ebenbürtigen Wirksamkeit von DMSO soll die Anwendung nicht erfolgen.

12.11.5 Glukokortikoide

12.15	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad B	Glukokortikoide sollten weder systemisch noch lokal eingesetzt werden.	
Level of Evidence 3	[2435] , [2436] , [2437] , [2438] , [2439]	
	Starker Konsens	

12.16	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Als Ausnahme kann bei größeren Paravasaten mit Oxaliplatin der Einsatz systemischer Glukokortikoide erwogen werden.	
Level of Evidence 4	[2436] , [2437] , [2438] , [2435]	
	Starker Konsens	

Glukokortikoide wirken antiinflammatorisch. Ihr Einsatz bei Paravasaten wird sehr kontrovers diskutiert, da ein Paravasat nur in Ausnahmefällen von einer entzündlichen Reaktion begleitet wird [\[2371\]](#). Bei Paravasaten von Anthrazyklinen und Vincaalkaloiden wurde in Einzelfällen über klinische Erfolge berichtet. Im Tierexperiment führte der Einsatz von Glukokortikoiden allerdings zu einer erhöhten Toxizität [\[2435\]](#), [\[2440\]](#). Zusammenfassend kann der Einsatz von Glukokortikoiden bei Paravasation aus pharmakologischer Sicht nicht generell empfohlen werden.

Eine Ausnahme stellt der Einsatz von Glukokortikoiden bei größeren Oxaliplatin-Paravasaten dar. Dieser wird sowohl in der Akut-Situation als auch bei anhaltenden fibrosierenden Prozessen im zeitlichen Intervall in der aktuellen Literatur wieder aufgegriffen und zusammenfassend positiv bewertet. Allerdings liegen nur Fallberichte mit sehr kleinen Fallzahlen vor ($n = 2 - 5$) [\[2436\]](#), [\[2437\]](#), [\[2438\]](#).

12.12 Zusammenfassung der substanzspezifischen Maßnahmen

In der [Tabelle 97](#) sind diejenigen Zytostatika angegeben, bei denen substanzspezifische Maßnahmen beschrieben sind. Für die anderen Tumortheraeutika sind die allgemeinen Maßnahmen zu beachten.

Tabelle 97: Zusammenfassung der Zytostatika und ihrer substanzspezifischen Maßnahmen

applizierte Substanz	Antidot	Thermotherapie erforderlich
Amsacrin	DMSO 99 % 3-mal täglich für mind. 7 - 14 Tage	trockene Kälte
Anthrazykline (Ausnahme: liposomale Anthrazykline)	Dexrazoxan für 3 Tage wenn keine Dexrazoxan-Gabe: DMSO 99 % 3-mal täglich für mind. 7 - 14 Tage (nicht zusammen mit Dexrazoxan)	trockene Kälte (muss mind. 15 min vor der Dexrazoxan Applikation beendet werden; keine Kälte während der Dexrazoxan Applikation)
Cisplatin	DMSO 99 % 3-mal täglich für mind. 7 - 14 Tage	trockene Kälte
Dactinomycin	DMSO 99 % 3-mal täglich für mind. 7 - 14 Tage	trockene Kälte
Etoposid	keine	trockene Wärme
Mitomycin C	DMSO 99 % 3-mal täglich für mind. 7 - 14 Tage	trockene Kälte
Mitoxantron	DMSO 99 % 3-mal täglich für mind. 7 - 14 Tage	trockene Kälte
Oxaliplatin	Systemische Dexamethason-Gaben bei größerem Paravasat oder andauernder Fibrosierung (z.B. 2 x 8 mg Dexamethason bis zu 14 Tage)	trockene Wärme
Paclitaxel	Hyaluronidase kann gegeben werden (1 - 10 Ampullen à 150 IE)	keine Thermotherapie erforderlich
Vinca Alkaloide	Hyaluronidase sollte gegeben werden (1 - 10 Ampullen à 150 IE)	trockene Wärme

12.13 Chirurgische Therapie

12.17	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Eine Chirurgin/ ein Chirurg soll konsultiert werden bei: • klinisch relevanter Paravasation eines Vesicans (z.B. Ulzeration und Nekrose) • größerer Paravasat-Menge mit im Verlauf zu befürchtender höhergradiger Schädigung	
	Starker Konsens	

Das Zeitintervall zur Konsultation einer Chirurgin/ eines Chirurgen wird in der Literatur unterschiedlich diskutiert. In den meisten Fallbeschreibungen u.a. von Heimbürg et al. und Napoli et al. erfolgte die Vorstellung der Patient*innen zeitverzögert oft erst nach mehreren Tagen [2441], [2442]. Im Regelfall, v.a. bei eher asymptomatischen Patient*innen, ist eine konservative Behandlung ausreichend. Jedoch kann es durch die Paravasation nekrotisierender Substanzen in der Folge zu Ulzerationen und Fibrosierungen im Bereich der betroffenen Extremität kommen, die zu Kontrakturen der Extremitäten bis hin zum völligen Funktionsverlust des betroffenen Areals führen können.

Ist eine chirurgische Intervention erforderlich, so empfiehlt sich in der Regel ein zweizeitiges Vorgehen mit initial großzügigem Debridement und sekundär plastischer Deckung des Defektes.

In mehreren Fallberichten und retrospektiven Analysen konnte mit Hilfe sogenannter „SWOP“ (saline wash out procedere) -Techniken ein chirurgisches Debridement nach Paravasation von Zytostatika verhindert werden [2387], [2388], [2443]. Dabei wird das defekte Areal zunächst mit 5 - 10 ml eines Lokalanästhetikums infiltriert und mit einer 14 oder 16 G Kanüle mehrere Kanäle geschaffen. Anschließend erfolgt die Spülung mit bis zu 500 ml einer 0,9%igen Kochsalzlösung (bei Port-Paravasaten bis zu 1.500 ml) [2444]. In der Arbeit von Steiert et al. wurde bei insgesamt 13 Patientinnen die Spülung mit 0,9 % Kochsalzlösung angewendet [2445]. Bei zwei der Patientinnen zeigte sich eine prolongierte Induration und Entzündung; eine chirurgische Intervention konnte jedoch in allen Fällen verhindert werden. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in anderen Fallberichten [2441], [2442], [2444]. Aufgrund der fehlenden randomisierten Studien und bei nachgewiesener Wirksamkeit von Dexrazoxan in der randomisierten Studie von Mouridsen et al. [2420] spielt die SWOP-Technik aktuell keine Rolle. Als Ausnahme wären Einzelfallentscheidungen in versierten Zentren und bei Unverträglichkeit von Dexrazoxan oder Port-Paravasaten denkbar.

12.14 Therapeutisches Vorgehen bei zentralvenösen Kathetern

Subkutane Paravasate im Bereich von Hals und Thorax, z.B. nach einer Port-Nadel-Dislokation, werden analog einer peripheren Paravasation behandelt.

Über einen zentralvenösen Katheter kann eine mediastinale Paravasation mit Anreicherung der Substanz im Mediastinum oder der Pleurahöhle auftreten [\[2374\]](#), [\[2380\]](#). In der Folge imponieren z.T. heftigste thorakale Schmerzen. Zur genauen Bestimmung des Ausdehnungsgrades der Paravasation ist die Durchführung einer entsprechenden Schnittbildgebung (CT/MRT) hilfreich [\[2446\]](#), [\[2447\]](#), [\[2379\]](#), [\[2448\]](#).

12.18	Konsensbasiertes Statement	modifiziert 2025
EK	Bei Auftreten einer Paravasation im Mediastinum oder der Pleurahöhle bei liegendem zentralvenösem Katheter sind folgende therapeutische Maßnahmen durchzuführen: 1. sofortiges Beenden der Infusion 2. Handschuhe anziehen 3. zentralen Katheter oder Portnadel belassen 4. keinen Druck auf die Paravasatstelle ausüben 5. mit einer 10 ml Spritze so viel wie möglich aspirieren 6. Paravasat-Notfallset besorgen 7. Applikation einer entsprechenden Analgesie (falls erforderlich) 8. Applikation von trockener Kälte oder Wärme (falls indiziert, siehe Kapitel 12.10) 9. Applikation eines Antidots (falls indiziert, siehe Kapitel 12.11, nicht über den zentralen Zugang) 10. anschließend Portnadel oder zentralvenösen Katheter unter Aspiration entfernen 11. umgehend Thorax-Chirurgie konsultieren (ggf. Drainage, Thorakoskopie oder -tomie nach entsprechender Bildgebung) 12. ausreichende Analgesie, Volumen- und Sauerstoffgabe (falls erforderlich) 13. Antiinfektive Therapie in Erwägung ziehen 14. sorgfältige Dokumentation der Paravasation • ggf. weitere Bildgebung, wenn möglich, • Verwendung eines standardisierten Dokumentationsbogens 15. wiederholte Kontrollen und Dokumentation in Abhängigkeit der Symptomatik	
	Starker Konsens	

12.15 Paravasat-Notfallset

Ein Paravasat-Notfallset ist so vorrätig zu halten, dass jederzeit ein sofortiger Zugriff möglich ist [\[2383\]](#), [\[2416\]](#), [\[2381\]](#).

12.19	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Ein Notfallset bei Paravasation von Zytostatika sollte folgende Bestandteile enthalten: 1. Einmalspritzen (1 ml, 2 ml, 5 ml, 10 ml) 2. Flexülen 3. Einmalkanülen (z. B. 21G) 4. (sterile) Handschuhe 5. sterile Kompressen und Tupfer 6. NaCl 0,9 % 7. Aqua dest. 8. Glukose 5 % (bei Oxaliplatin-Paravasat: wenn Spülung indiziert, dann nicht mit NaCl) 9. Kälte-/ Wärmepackungen 10. DMSO 99 % 11. Hyaluronidase 1.500 IE 12. Lidocain 1 % Ampulle 13. Wirkstoffliste mit Schädigungspotenzial (siehe Tabelle 94 in Kapitel 12.2) 14. Anleitung: Vorgehen bei Paravasaten 15. Dokumentationsbogen (Beispiel: Vorlage vom Springer-Verlag [2371]) 16. Hinweis auf Dexrazoxan Verfügbarkeit (Ort, Telefonnummer) 17. Wasserfester Stift zur Markierung des Paravasates 18. nicht okkludierendes Verbandsmaterial	
	Starker Konsens	

12.16 Dokumentation von Paravasaten

12.20	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
EK	Nach Akutversorgung der Paravasatstelle soll eine ausführliche, unverzügliche Dokumentation auf einem standardisierten Dokumentationsbogen erfolgen: 1. Name der Patientin/ des Patienten 2. Datum und Zeit des Auftretens der Paravasation	

12.20	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2025
	3. Position der Kanüle bzw. Angabe des zentralvenösen Zugangs 4. Wie häufig und wo wurden Venenpunktionen durchgeführt? 5. appliziertes Zytostatikum (Name, Volumen) 6. vermutetes Volumen des Paravasates 7. Beschreibung der Paravasatstelle (Rötung, Schwellung, Blässe, Kälte, Blasenbildung, Größe, Nekrose etc.) 8. mögliche Differenzialdiagnosen 9. applizierende Person 10. Person, die das Paravasat festgestellt hat 11. allgemein eingeleitete Maßnahmen zum Management des Paravasates 12. Wurde ein Antidot oder eine lokale Thermotheapie appliziert? 13. Vorstellung in der Chirurgie erfolgt 14. Markierung der Paravasatstelle und wenn möglich fotografische Dokumentation 15. Verlaufsdokumentation	
	Starker Konsens	

12.17 Verlaufskontrolle

Zur Festlegung der Nachsorgeintervalle sind das Schädigungspotenzial der extravasierten Substanz sowie das klinische Ausmaß der Paravasation zu berücksichtigen [2381].

12.21	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Bei Paravasation von nekrotisierenden Substanzen (Vesikantien) soll eine engmaschige klinische Kontrolle mindestens bis zum Abklingen der akuten lokalen Reaktion erfolgen.	
	Starker Konsens	

In den aktuellen Publikationen finden sich sehr unterschiedliche Angaben für Nachsorge-Intervalle. Generell erfolgt eine Verlaufskontrolle in Anpassung an das individuelle Beschwerdebild und den Ausprägungsgrad der Paravasation bis zum Abklingen der akuten lokalen Reaktionen der Paravasation.

13 Immunvermittelte Nebenwirkungen (irAE) durch Immuncheckpoint-Inhibitoren

Prof. Dr. Dr. Nikolaos Bechrakis, Prof. Dr. Jörg Bojunga, **PD Dr. Paul Bröckelmann**, Prof. Dr. Jens Büntzel, PD Dr. Susanne Delecluse, Prof. Dr. Bernhard Gebauer, Dr. Karolina Gente, Prof. Dr. Christian Grohé, Dr. Wilfried Grothe, Andrea Hahne, **Prof. Dr. Jessica Hassel**, Prof. Dr. Ludwig Heindl, Prof. Dr. Lucie Heinzerling, Michael Höckel, Dr. Markus Horneber, Prof. Dr. Jens Huober, Prof. Dr. Berit Jordan, Prof. Dr. Matthias Kroiss, Prof. Dr. Lorenz Lehmann, PD Dr. Jan Leipe, Prof. Dr. Birgit Linnemann, Prof. Dr. Holger Palmado, Prof. Dr. Chris Protzel, Prof. Dr. Tienush Rassaf, Prof. Dr. Mirjam Renovanz, Prof. Dr. Hanno Riess, Prof. Dr. Hendrik Schulze-Koops, PD Dr. Florian Strasser, Dr. Christoph Szuszi, Prof. Dr. Jörg Trojan, Prof. Dr. Marie von Lilienfeld Toal, PD Dr. Ulrich Wedding, **Prof. Dr. Bernhard Wörmann**, Prof. Dr. Robert Zeiser

Evidenzbeurteilung und Generierung umsetzbarer Empfehlungen

Das Vorgehen zur Diagnostik und Therapie immunvermittelter Nebenwirkungen (irAE) von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) ist komplex und basiert nach den initialen Zulassungen dieser Substanzklasse auf Erfahrungswerten und Expert*innenkonsens. In der Folge konnte für verschiedene Aspekte des irAE-Managements meist aus Fallberichten, Fallserien, systematischen Übersichtsarbeiten und wenigen meist nicht-randomisierten prospektiven Studien Evidenz generiert werden. Die aktuellste Version der ASCO-Leitlinie [\[2449\]](#) basiert auf einer systematischen Literaturrecherche von 08/2017 bis 03/2021 und wurde als für eine Leitlinienadaptation geeignet eingestuft. Zusätzlich wurde eine systematische Literaturrecherche für den Zeitraum von 03/2021 bis 05/2022 ergänzt (vgl. Leitlinienreport). Basierend hierauf und den initial konsentierten übergeordneten Schlüsselfragen wurden möglichst praxisnahe und wenn mögliche Evidenz-basierte Empfehlungen zu den wichtigsten Aspekten des allgemeinen und organspezifischen irAE-Managements entwickelt. Um eine Vielzahl kleinteiliger Empfehlungen zu vermeiden und die Umsetzbarkeit in der Praxis zu erleichtern, wurden Themenkomplexe wie z.B. das diagnostische Vorgehen in einer Empfehlung zusammengefasst und Details in einer zugeordneten Tabelle und/oder Abbildung sowie im Hintergrundtext spezifiziert.

Auch unter Einbeziehung der für den jeweiligen Themenkomplex gesamten verfügbaren Evidenz war eine Differenzierung der Empfehlungsstärken aufgrund der heterogenen Struktur der Evidenz in der Regel nicht möglich. Für die jeweiligen Evidenz-basierten Empfehlungen wurde daher eine Graduierung konsentiert (z.B. „sollte“ oder „kann“). Soweit als möglich und sinnvoll ist den verschiedenen spezifischen Aspekten, die in den zu den Empfehlungen zugeordneten Tabellen/Abbildungen detailliert ausgeführt sind, eine eigene Literaturstelle zugeordnet. Die kumulativ zugrunde liegende Evidenz ist jedoch in den Empfehlungskästen sowie Fußnoten der jeweiligen Tabellen/Abbildungen aufgelistet und wird im Hintergrundtext soweit relevant diskutiert.

13.1 Allgemeines Management einer ICI-Behandlung

Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) kommen mittlerweile bei vielen Tumorentitäten in kurativer und palliativer Indikation zum Einsatz. Der den verschiedenen aktuell verfügbaren Substanzklassen und Medikamenten zugrundeliegende Wirkmechanismus führt durch die Aufhebung immunregulatorischer Signalwege zu einer (Re-)Aktivierung von T-Zellen oder anderen Immun-Effektorzellen. Hierfür kommen aktuell v.a. folgende ICI-Substanzklassen und Medikamente zum Einsatz:

- Anti-PD1-Antikörper: Cemiplimab, Nivolumab, Pembrolizumab
- Anti-PD-L1-Antikörper: Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab
- Anti-CTLA4-Antikörper: Ipilimumab, Tremelimumab
- Anti-LAG3-Antikörper: Relatlimab

Im Verlauf einer ICI-basierten Therapie können immunvermittelte Nebenwirkungen (irAE) durch eine autoimmun-bedingte Entzündung verschiedener Gewebe bzw. Organe auftreten.

Um das Risiko schwerwiegender Komplikationen zu minimieren, ist es entscheidend, vorbestehende patient*innenindividuelle und therapiebezogenen Risiken zu kennen und zu bewerten und ein risikoadaptiertes Monitoring zu etablieren.

Bei Verdacht auf irAE werden zügig weiterführende differenzialdiagnostische Untersuchungen veranlasst und je nach Art und Ausprägung des irAE eine spezifische, meist immunsuppressive Therapie eingeleitet. Insbesondere bei höhergradigen oder steroidrefraktären irAE hat sich ein frühzeitig interdisziplinäres Vorgehen mit Einbeziehung der jeweiligen organspezifischen Fachkolleg*innen bewährt.

Nach Abklingen von irAE wird in bestimmten Situationen die ICI-Therapie in Abwägung des Nutzens als Antitumorthherapie gegenüber den Risiken erneuter, höhergradiger irAE fortgeführt.

13.1.1 irAE: Vorbeugen und Erkennen

13.1.1.1 Diagnostik vor ICI-Therapieeinleitung

13.1	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Vor Einleitung einer ICI-basierten Therapie sollten die in Tabelle 98 aufgelisteten Befunde erhoben werden und ggf. basierend auf individuellen Patient*innen-, Krankheits- oder Therapiecharakteristika um weiterführende diagnostische Maßnahmen ergänzt werden.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

Diagnostische Maßnahmen vor Einleitung einer ICI-Behandlung dienen v.a. der Erhebung von individuellen Referenzwerten und -befunden, die zur Beurteilung möglicher irAE im Verlauf herangezogen werden sollten [\[2449\]](#), [\[2450\]](#). Zudem sind gezielte körperliche Untersuchung, Anamnese und ausgewählte Diagnostik hilfreich,

um Patient*innen mit erhöhtem Risiko für (spezifische) irAE zu identifiziert [\[2450\]](#). Diagnostische Maßnahmen vor Einleitung einer ICI-basierten Therapie sind in [Tabelle 98](#) dargestellt. Basierend auf individuellen Patient*innen- oder Krankheits- bzw. Therapiecharakteristika sind im Einzelfall ggf. weiterführende diagnostische Maßnahmen notwendig.

Tabelle 98: Diagnostik vor Einleitung einer ICI-basierten Therapie

diagnostische Maßnahmen	
Anamnese & Untersuchung	• Medikation & Vorerkrankungen (z.B. Autoimmunerkrankungen, Endokrinopathien, Infektionskrankheiten, Neuropathien, Organ-spezifische Erkrankungen) • Übersicht der Organsysteme (z.B. Stuhlfrequenz & -beschaffenheit, respiratorische Symptomatik, Haut- und Nagelveränderungen, Arthralgien, neurologische Symptomatik) • Allgemeinzustand, Gewicht, BMI, Vitalparameter inkl. SpO2
Labordiagnostik	• Differenzialblutbild • Elektrolyte, Blutglukose, HbA1c • Kreatinin, GFR • Bilirubin, AST, ALT, γGT, AP • CRP • CK, hochsensitives Troponin • TSH, fT4, Cortisol
Apparative Diagnostik	• EKG • Ggf. Lungenfunktionsdiagnostik und TTE bei respiratorischer Symptomatik, Vorerkrankung und/oder reduzierter SpO2

13.1.1.2 Monitoring im Verlauf einer ICI-Behandlung

Für eine wirksame Behandlung von irAE ist die frühzeitige Erkennung und der zeitnahe Beginn einer Behandlung unerlässlich [\[2451\]](#).

13.2	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Patient*innen, Angehörige und Pflegende sollen über Zeichen und Symptome von irAE, die jederzeit während, aber auch nach Beendigung einer ICI-basierten Behandlung auftreten können, aufgeklärt und für eine niedrigschwellige Kommunikation sensibilisiert werden.	
	Starker Konsens	

Eine Aufklärung von Patient*innen, Angehörigen und Pflegenden über Zeichen und Symptome von irAE, die jederzeit während, aber auch noch nach Beendigung einer ICI-basierten Behandlung auftreten können, ist daher sehr wichtig. In diesem Kontext ist es wichtig, dass neu aufgetretene Symptome den behandelnden Ärzt*innen niedrigschwellig kommuniziert und zunächst als möglicherweise ICI-assoziiert interpretiert werden [\[2449\]](#), [\[2450\]](#).

13.3	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Im Verlauf einer ICI-basierten Therapie sollten die in Tabelle 99 aufgelisteten Untersuchungen erfolgen und ggf. basierend auf individuellen Patient*innen-, Krankheits- oder Therapiecharakteristika um weiterführende diagnostische Maßnahmen ergänzt werden	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

Ziel der hier dargestellten Empfehlungen zu diagnostischen Maßnahmen im Verlauf einer ICI-basierten Therapie ist die Reduktion der mit (lebensbedrohlichen) irAE assoziierten Morbidität und Mortalität. Diese Empfehlungen zielen darauf ab, die frühzeitige Erkennung von irAE weiter zu verbessern und frühzeitig eine angemessene Diagnostik und Behandlung einzuleiten, um einen schwerwiegenden Verlauf zu verhindern und den Bedarf einer intensiven immunsuppressiven Medikation zu verringern [\[2449\]](#), [\[2452\]](#), [\[2450\]](#). Diagnostische Maßnahmen im Verlauf einer ICI-basierten Therapie sind in [Tabelle 99](#) dargestellt. Basierend auf individuellen Patient*innen- oder Krankheits- bzw. Therapiecharakteristika sind diesbezüglich im Einzelfall ggf. weiterführende diagnostische Maßnahmen zur regelmäßigen Verlaufskontrolle sinnvoll sein (vgl. [Kapitel 13.1.1.3](#)).

Tabelle 99: Diagnostik im Verlauf einer ICI-basierten Therapie

diagnostische Maßnahmen	
Anamnese & Untersuchung	vor jeder Verabreichung: • Übersicht der Organsysteme durch gezielte Anamnese und körperliche Untersuchung, Abfrage möglicher neuer Symptome • Allgemeinzustand, Vitalparameter
Labordiagnostik	vor jeder Verabreichung: • Blutbild • Elektrolyte und Blutglukose • Kreatinin, GFR • Bilirubin, AST, ALT, γGT, AP • CRP • CK, hochsensitives Troponin vor jeder 2. Verabreichung: • TSH, fT4

Auch wenn irAE vor allem in den ersten Wochen bis Monaten nach ICI-Therapiestart auftreten [\[2453\]](#), manifestieren sich bei einigen Patient*innen irAE jeglicher Organsysteme auch nach prolongierter ICI-Exposition bzw. nach Beendigung einer ICI-Behandlung [\[2453\]](#), [\[2454\]](#). Anhaltende Aufmerksamkeit für möglicherweise irAE-assoziierte Beschwerden oder Laborwertveränderungen erscheint daher notwendig.

13.1.1.3 Umgang mit möglichen Risikosituationen

Bei Einsatz von ICI bei Patient*innen mit vorbestehenden aktiven Autoimmunerkrankungen, Zustand nach solider Organtransplantation, hämatopoetischer Stammzelltransplantation oder relevanten Organdysfunktionen ist teilweise ein erhöhtes irAE-Risiko berichtet worden oder erscheint mechanistisch zumindest denkbar. Darüber hinaus stellen Kombinationstherapien mit ICI plus z.B. Radiotherapie, Chemotherapie, zielgerichteten Substanzen wie Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) oder v.a. mehrerer ICI (z.B. Anti-PD1 + Anti-CTLA4) ein erhöhtes Risiko für irAE dar. Im Folgenden werden Empfehlungen für den Einsatz von ICI in diesen möglichen Risikosituationen formuliert.

13.1.1.3.1 Vorbestehende Autoimmunerkrankung

Patient*innen mit vorbestehenden Autoimmunerkrankungen wird aus Sorge vor Schüben ihrer Grunderkrankung häufig eine ICI-Behandlung vorenthalten oder erst spät im Behandlungsverlauf angeboten. Aufgrund der Handhabung vorbestehender Autoimmunerkrankungen als Ausschlusskriterium in ICI-Zulassungsstudien liegt nur eine limitierte Datenlage zu dieser Risikokonstellation vor, wodurch die Problematik im klinischen Alltag verstärkt wird [\[2449\]](#), [\[2455\]](#), [\[2456\]](#).

Verfügbare Evidenz

In retrospektiven Auswertungen profitieren Patient*innen mit vorbestehenden Autoimmunerkrankungen von einer ICI-Therapie im Sinne der Wirksamkeit bei akzeptabler Verträglichkeit. Jedwede Toxizität mit meist leichtem bis mittelgradigem Verlauf wird in etwa drei Viertel der Fälle beobachtet, wobei ein Schub der Autoimmunerkrankung oder eine Toxizität an anderen Organsystemen in jeweils 40 - 50 % der Patient*innen auftreten [2455], [2457], [2458], [2459], [2460], [2461], [2462], [2463], [2464]. In einer Fallserie von 17 Patient*innen mit systemischer Sklerose trat beispielsweise bei 24 % ein Schub nach Einleitung einer Anti-PD1/PD-L1-Monotherapie auf. Die Rate an Grad III/IV irAE war mit 6 % gering und die Effektivität bei einer Ansprechrate von 41 % und einem medianen OS von 15,8 Monaten gut [2458]. Unter Anti-CTLA4-basierter Behandlung werden irAE häufiger und mit schwerwiegenderem Verlauf als unter Anti-PD1/PD-L1-Monotherapie beobachtet [2459], [2464]. Eine aktive Autoimmunerkrankung bei ICI-Einleitung war in einer systematischen Übersichtsarbeit nicht zwangsläufig mit einem Schub unter der Therapie assoziiert [2459]. Hingegen waren in einer multizentrischen kanadischen Auswertung häufigere und schwerwiegendere Schübe der Grunderkrankung als irAE beobachtet worden, wenn vor ICI-Einleitung bereits eine intensivere Immunsuppression zur Krankheitskontrolle der Autoimmunopathie erforderlich war [2457].

Insgesamt sind irAE in diesem Patient*innenkollektiv meist gut behandelbar. In deutlich weniger als der Hälfte der Patient*innen muss die ICI-Therapie wegen einer Toxizität pausiert oder dauerhaft abgesetzt (12 - 21 % der Fälle) werden [2459], [2460], [2464]. Die meisten Patient*innen werden bei Auftreten von irAE mit systemischen Glukokortikoiden behandelt [2459], [2461], [2464]. Der Einsatz zusätzlicher immunsuppressiver oder -modulierender Therapie schwankt in der Literatur stark zwischen < 20 % [2459], [2461] und bis zu 50 % der Patient*innen [2457], [2460], [2464].

13.4	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Patient*innen mit vorbestehender Autoimmunerkrankung sollte eine interdisziplinäre Betreuung bereits vor ICI-Einleitung angestrebt werden, wobei in gemeinsamer Entscheidungsfindung nur schwerwiegende, Organ- oder vital gefährdende Krankheitsbilder als absolute Kontraindikationen gegen eine ICI-Therapie gesehen werden sollten.	
Level of Evidence 4	[2459], [2456], [2463], [2464], [2449]	
	Starker Konsens	

13.5	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Patient*innen mit vorbestehender Autoimmunerkrankung sollten vor ICI-Einleitung über das erhöhte Risiko von meist gut behandelbaren Schüben ihrer Erkrankung und/oder irAE anderer Organsysteme aufgeklärt werden.	
Level of Evidence 4	[2455] , [2465] , [2459] , [2460] , [2461] , [2462] , [2463] , [2464]	
	Starker Konsens	

Die Datenlage zur onkologischen Prognose von Patient*innen mit Autoimmunerkrankungen unter ICI ist noch limitiert. Wird das Therapieergebnis unabhängig von Auftreten oder Behandlung von irAE betrachtet, so ergab eine große retrospektive Fall-Kontroll-Auswertung mit je 17.497 Patient*innen mit Autoimmunerkrankungen und Kontrollen innerhalb der TriNetX Datenbank eine vergleichbare Mortalität und Therapiedauer in beiden Gruppen. Bei Patient*innen mit Hashimoto Thyreoiditis sowie Vitiligo zeigte sich sogar eine signifikant reduzierte Mortalität im Vergleich zu Patient*innen ohne eine Autoimmunopathie. Hingegen war die Mortalität bei schwerwiegenderen Autoimmunerkrankungen mit typischerweise erhöhtem Glukokortikoid- und/oder Immunsuppressionsbedarf tendenziell leicht erhöht [\[2463\]](#).

13.6	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Die Glukokortikoid- und/oder immunsuppressive Therapie der vorbestehenden Autoimmunerkrankung sollte bei ICI-Einleitung auf das niedrigstmögliche Niveau reduziert und je nach Krankheitsaktivität im Verlauf angepasst oder erweitert werden.	
Level of Evidence 4	[2455] , [2457] , [2456] , [2463] , [2464]	
	Starker Konsens	

Der Zeitpunkt der Glukokortikoid- und/oder Immunsuppressionstherapie scheint jedoch von besonderer Relevanz zu sein. Die restriktive Verordnung von Glukokortikoiden > 10 mg Prednisonäquivalent vor ICI-Einleitung erscheint sinnvoll, da ihr Einsatz aus onkologischer Indikation mit schlechterem progressionsfreien und Gesamtüberleben assoziiert ist [\[2466\]](#), [\[2467\]](#). Inwiefern dies auf die Behandlung von Autoimmunopathien übertragen werden kann, muss noch überprüft werden. Allerdings war das progressionsfreie und Gesamtüberleben bei Patient*innen mit Immunsuppression bei ICI-Einleitung unabhängig von der Art der Substanz in einer retrospektiven multizentrischen Auswertung signifikant reduziert (3,8 versus 12 Monate, $p = 0,006$) [\[2464\]](#).

Unter laufender ICI-Therapie ist der Einsatz von Glukokortikoiden und/oder Immunsuppressiva zur Behandlung von irAE im Gesamtkollektiv ohne gezielte Betrachtung von Patient*innen mit Autoimmunopathien bislang nicht mit schlechteren Therapieergebnissen assoziiert gewesen [2466], [2468], [2469], [2470]. Hingegen zeigte sich bei Auftreten von irAE bei Patient*innen mit Autoimmunopathien in einer multizentrischen Auswertung aus Frankreich (n = 112) eine Tendenz zu kürzerem progressionsfreien Überleben, die in multivariater Analyse durch die Gabe von Immunsuppressiva und/oder ICI-Abbruch verstärkt wurde [2464]. Dies steht im Kontrast zu einer anderen Auswertung bei Patient*innen mit Autoimmunopathien [2457] und dem besseren Therapieergebnis nach Auftreten von irAE im Gesamtkollektiv [2471], [2472]. Inwiefern eine gezielte Umstellung einer immunsupprimierenden oder -modulierenden Therapie einer Autoimmunopathie wenige Wochen vor ICI-Einleitung weg von unselektiven hin zu selektiven Substanzen wie von Haanen et al. [2455] vorgeschlagen positive Auswirkungen auf die Therapieergebnisse hat und im klinischen Alltag praktikabel ist, muss noch überprüft werden.

13.1.1.3.2 Organ- oder Stammzelltransplantation

Aufgrund des Wirkmechanismus einer ICI-Behandlung ist eine autoimmunvermittelte Schädigung oder Abstoßung solider Organtransplantate sowie Auslösung bzw. Verstärkung einer Graft-versus-Host Erkrankung (GvHD) bei allogenen stammzelltransplantierten Patient*innen als irAE denkbar [2455], [2473]. Aus diesem Grund sind entsprechende Menschen meist von prospektiven ICI-Therapiestudien ausgeschlossen und die aktuell verfügbaren Daten überschaubar. Retrospektive Fallserien deuten auf ein erhöhtes Risiko für diese Komplikationen meist innerhalb der ersten Wochen nach Einleitung einer ICI-Therapie hin, wobei die meisten Daten für Patient*innen mit Nieren- bzw. allogener Stammzelltransplantation vorliegen [2473], [2474], [2475], [2476], [2477].

13.7	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei Patient*innen mit Zustand nach solider Organtransplantation kann nach interdisziplinärer Einzelfallabwägung und unter engmaschiger Funktionskontrolle des transplantierten Organs eine ICI-basierte Behandlung durchgeführt werden.	
Level of Evidence 3	[2478], [2479], [2480], [2481], [2482]	
	Starker Konsens	

Retrospektive Fallserien zeigen grundsätzlich die Machbarkeit einer ICI-Behandlung nach Transplantation von Niere, Leber, Herz oder Lunge und berichten Abstoßungsraten von 18 - 37 % [2479], [2480], [2481], [2482]. Eine kürzlich publizierte prospektive multizentrische Studie untersuchte bei 17 Patient*innen, die bei Zustand nach (Z.n.) Nierentransplantation eine fortgeschrittene solide Krebserkrankung entwickelten, eine Nivolumabbehandlung ohne Anpassung der Immunsuppression. Eine Transplantatabstoßung trat in zwei Fällen auf (11,8 %), deren Tumorerkrankung jeweils gut auf Nivolumab angesprochen hatte [2478]. Es wurden darüber hinaus keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE) berichtet und

eine Grad 3/4 Kreatininerhöhung trat bei 18 % der Fälle auf. In Zusammenschau erscheint eine ICI-basierte Krebstherapie auch bei Patient*innen mit solider Organtransplantation in interdisziplinärer Einzelfallabwägung unter engmaschigen Funktionskontrollen möglich.

13.8	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei Patient*innen mit Zustand nach allogener Stammzelltransplantation kann nach interdisziplinärer Einzelfallabwägung und unter engmaschiger Kontrolle auf GvHD Zeichen eine ICI-basierte Behandlung durchgeführt werden.	
Level of Evidence 4	[2473] , [2483]	
	Starker Konsens	

Bei Patient*innen mit Z.n. allogener Stammzelltransplantation und aktiver GvHD, die eine immunsuppressive Behandlung erfordert, oder kurz nach autologer HSZT besteht möglicherweise eine geringe Chance auf eine Ansprechbarkeit auf die ICI-Therapie. Bei Patient*innen ohne immunsuppressive Behandlung wurden GvHD-ähnliche irAE nach ICI-Behandlung berichtet [\[2484\]](#), [\[2485\]](#). In retrospektiven Auswertungen, v.a. von Patient*innen mit Hodgkin-Lymphom, werden nach Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation nach vorheriger ICI-Behandlung akute und chronische GvHD in 56 % bzw. 29 % der Fälle berichtet [\[2473\]](#). Eine kleine retrospektive Serie berichtete bei Einsatz einer GvHD-Prophylaxe mit post-Transplantations Cyclophosphamid signifikant niedrigere GvHD-Raten in diesem Kontext (14,6 % vs. 58,8 %) [\[2483\]](#). Bei Einsatz einer ICI nach allogener Stammzelltransplantation traten akute und chronische GvHD in 14 % bzw. 9 % der Fälle auf [\[2473\]](#). In diesem Kontext erscheint eine ausführliche Einzelfallabwägung und individuelle Therapieentscheidung sowie engmaschige Kontrolle hinsichtlich irAE und/oder GvHD notwendig.

13.1.1.3.3 Relevante Organdysfunktion

13.9	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Organdysfunktionen sind per se keine Kontraindikation gegen eine Therapie mit ICI. Es ist zu beachten, dass sie den Schweregrad von irAE erhöhen können.	
	Starker Konsens	

Abbau und die Ausscheidung der monoklonalen ICI-Antikörper erfolgen nicht führend renal oder hepatisch. Darüber hinaus ist keine direkte cytotoxische Wirkung an Herz, Leber, Lunge oder Niere beschrieben, sodass das Toxizitätsprofil v.a. durch irAE definiert ist. Anders als bei konventioneller Chemotherapie gibt es daher aktuell keine Anwendungsbeschränkungen bei relevanter Organdysfunktion [\[2486\]](#), [\[2487\]](#), [\[2488\]](#). Die Beobachtungen aus den diesbezüglich maßgeblichen und in den Fachinformationen zusammengefassten Zulassungsstudien decken sich mit Beobachtungen zur Behandlung älterer bzw. Co-morbider Patient*innen aus dem

klinischen Alltag [2489], [2490]. In individueller Nutzen-Risikoabwägung erscheint zusammenfassend eine ICI-Therapieeinleitung auch bei Patient*innen mit Organdysfunktionen möglich, sofern eine engmaschige Organfunktionskontrolle möglich ist und der potenzielle Nutzen der ICI-Behandlung überwiegt.

13.1.1.3.4 ICI-basierte Kombinationstherapien

13.10	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei der Durchführung ICI-basierter Kombinationstherapien ist ein verstärktes Auftreten höhergradiger irAE möglich. Daher sollte eine Anpassung der vor und während Therapie durchgeführten Maßnahmen zur Detektion unerwünschter Ereignisse an das erwartete Nebenwirkungsprofil erfolgen.	
Level of Evidence 4	[2491], [2492], [2493]	
	Starker Konsens	

Aufgrund der insgesamt guten Verträglichkeit und hohen Ansprechraten, kommen ICI mittlerweile bei einer rasch steigenden Zahl verschiedener Tumorentitäten sowie in früheren Therapielinien inkl. (Neo-)Adjuvant zum Einsatz [2494]. Zusätzlich werden ICI in Kombination mit konventionellen Therapieansätzen (Chemo-, Strahlentherapie) [2495], [2496] oder mit anderen zielgerichteten Substanzen eingesetzt [2497]. Kombinationen verschiedener ICI (z.B. Anti-PD1 + Anti-CTLA4) stellen eine weitere ICI-basierte Kombinationstherapie dar [2498], [2499]. Im Verlauf solcher ICI-basierter Kombinationstherapien ist ein distinktes Nebenwirkungsprofil zu beachten, das sich aus der jeweiligen ICI-Komponente sowie der/n zusätzlichen Substanz(en) ableiten lässt. Während theoretisch eine Verstärkung von z.B. Strahlentherapie-assoziierten Nebenwirkungen wie Colitis, Dermatitis oder Pneumonitis durch eine simultane ICI-Behandlung denkbar ist, zeigte sich in einer Metaanalyse ausgewählter solider Tumoren keine zusätzliche Toxizität [2493]. Unter simultanem Einsatz zielgerichteter Substanzen kam es z.B. bei Kombination des Anti-PD1-Antikörpers Pembrolizumab mit den immunmodulatorischen Substanzen Lenalidomid oder Pomalidomid zu vermehrten, teils letal verlaufenden Nebenwirkungen bei Patient*innen mit Multiplem Myelom, sodass die entsprechenden Phase-III-Studien frühzeitig beendet werden mussten [2500], [2501]. Zusätzlich fällt unter Kombination von Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) mit Anti-PD1-Antikörpern eine deutlich erhöhte Pneumonitis Inzidenz (25,7 % vs. 4,6 % mit TKI -Monotherapie) auf, sodass auch bei sequenzieller Exposition Vorsicht und erhöhte Vigilanz geboten scheint [2491], [2492]. Sowohl vor Therapieeinleitung als auch während Therapiedurchführung ist bei ICI-basierten Kombinationstherapien eine erhöhte Aufmerksamkeit für unerwartete, höhergradige Therapie-assoziierte Nebenwirkungen inkl. irAE notwendig.

13.1.2 Verdacht auf irAE

Da die definitive Diagnosestellung eines irAE letztlich nur durch Histologie mit entsprechendem Nachweis einer immunvermittelten Gewebeschädigung zu stellen ist, zielt die Diagnostik bei Verdacht auf irAE v.a. auf den Ausschluss von Differenzialdiagnosen. In diesem Kontext erscheinen v.a. der Ausschluss einer Tumor-assoziierten Ätiologie (z.B. Tumorprogress), von Infektionserkrankungen und Nebenwirkungen durch ggf. in Kombination verabreichte Therapeutika vordringlich. Gleichzeitig erfordern höhergradige irAE eine rasche Einleitung einer immunsuppressiven Therapie auch bei noch ausstehender Diagnostik, sofern ein irAE als wahrscheinlichste Ursache der Beschwerden bzw. Laborwertveränderungen erscheint.

13.1.2.1 Diagnostische Grundsätze bei V.a. irAE

13.11	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Verdacht auf irAE unter ICI-basierter Therapie sollten die in Tabelle 100 zusammengefassten Maßnahmen berücksichtigt und ggf. je nach betroffenem Organ um weitere spezifische Maßnahmen ergänzt werden.	
Level of Evidence 4	[2502] , [2503] , [2504] 4: Literaturquellen beziehen sich auf die in der Tabelle dargestellten diagnostischen Vorgehensweisen.	
	Starker Konsens	

Sobald aufgrund von Anamnese, klinischer Symptomatik oder Laborwertveränderungen der Verdacht auf irAE besteht, wird eine weiterführende Diagnostik eingeleitet. Diese hat auch zum Ziel, andere Ursachen für die beobachteten Veränderungen auszuschließen (z.B. infektiöse Colitis mit Erregernachweis oder Transaminasenanstieg bei Progress einer hepatischen Metastasierung) [\[2449\]](#), [\[2452\]](#), [\[2450\]](#). Da irAE mehrere Organsysteme oder Gewebe gleichzeitig betreffen können [\[2502\]](#), [\[2503\]](#), [\[2504\]](#) erscheint neben der in den jeweiligen organspezifischen Abschnitten detailliert dargestellten Differenzialdiagnostik auch eine Umfelddiagnostik zur Beurteilung weiterer potenziell von relevanten irAE betroffenen Organsystemen sinnvoll. Auch nach langfristiger Behandlung bzw. nach Absetzen von ICI können irAE auftreten, daher ist im Zweifelsfall ein entsprechendes diagnostisches Vorgehen auch in diesen Situationen indiziert [\[2454\]](#), [\[2505\]](#). [Tabelle 100](#) fasst die in diesem Kontext hilfreichen diagnostischen Maßnahmen zusammen, die je nach Patient*innen-, Therapie- oder Krankheitscharakteristika bzw. Art und Ausprägung der Verdachts-irAE individuell angepasst bzw. erweitert werden. Wichtig ist, dass je nach Schweregrad des irAE bei zeitlichem Zusammenhang und hochgradigem Verdacht eine immunsuppressive Therapie mit Glukokortikoiden nicht aufgrund noch ausstehender diagnostischer Befunde verzögert wird.

Tabelle 100: Diagnostik bei Verdacht auf irAE im Verlauf einer ICI-basierten Therapie

diagnostische Maßnahmen	
allgemein	• Anamnese bezüglich zeitlichem Zusammenhang von ICI-Therapie und möglichen irAE-Symptomen • Ausschluss infektiöser Ursache • Ausschluss Tumorprogress als Ursache • Ausschluss Verschlechterung einer vorbestehenden Begleiterkrankung als Ursache • Evaluation von Begleitmedikation und möglichen anderen Noxen
körperliche Untersuchung	• orientierende klinische Untersuchung inklusive orientierende neurologische Untersuchung und Untersuchung der Haut • Bestimmung von Gewicht und Vitalparametern inkl. SpO2
Labordiagnostik	• Differenzialblutbild • Elektrolyte und Blutglukose • Kreatinin, GFR • Bilirubin, AST, ALT, γGT, AP • CRP • CK, hochsensitives Troponin • TSH, fT4, Cortisol
Quellen: [2502] , [2503] , [2504]	

13.1.2.2**Allgemeine therapeutische Prinzipien bei Verdacht auf (V.a.) irAE**

Zur Behandlung von irAE haben sich in den letzten Jahren grundsätzliche Behandlungsstrategien entwickelt, die sich in der Regel dem Schweregrad und betroffenen Gewebe bzw. Organ orientieren. Der Schweregrad richtet sich nach der neusten Version Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Organsystemübergreifend können basierend auf internationalen Leitlinien allgemeine therapeutische Konzepte und Vorgehensweisen festgehalten werden [\[2449\]](#), [\[2452\]](#), [\[2450\]](#) ([Tabelle 101](#)). Detaillierte Behandlungsansätze spezifischer Organtoxizitäten sind zusätzlich in den jeweiligen Kapiteln zusammengefasst:

- kutane Toxizitäten ([Kapitel 13.2](#))
- gastrointestinale Toxizitäten ([Kapitel 13.3](#))
- Pneumonitis ([Kapitel 13.4](#))
- endokrine Toxizitäten ([Kapitel 13.5](#))
- Rheumatologische und muskuloskeletale Toxizitäten ([Kapitel 13.6](#))
- Nephritis ([Kapitel 13.7](#))
- neurologische Toxizitäten ([Kapitel 13.8](#))
- oculäre Toxizitäten ([Kapitel 13.9](#))

- kardiovaskuläre Toxizitäten ([Kapitel 13.10](#))
- hämatologische Toxizitäten ([Kapitel 13.11](#))

Tabelle 101: Allgemeines therapeutisches Vorgehen bei V.a. irAE

Schweregrad (G, Definition)	Maßnahmen
G 1 (mild; asymptomatisch oder geringe Symptome, kein Interventionsbedarf)	• Fortführung der ICI-Therapie unter engmaschiger meist ambulanter Laborwert- und/oder Symptomkontrolle, mit Ausnahme kardialer (Kapitel 13.10), neurologischer (Kapitel 13.8) und ausgewählter hämatologischer Toxizität (Kapitel 13.11) grundsätzlich möglich.
G 2 (moderat; geringe Symptome, Interventionsbedarf, Einschränkung von Alltagstätigkeiten)	• Unterbrechung der ICI-Therapie • Einleitung einer Therapie mit Glukokortikoiden in einer Äquivalenzdosis von Prednison 0,5 - 1 mg/kg KG (Körpergewicht) • bei Persistenz ≥ 72 h oder Verschlechterung meist Ergänzung um zusätzliche Immunsuppression entsprechend organspezifischen Empfehlungen • bei Besserung auf $\leq$ G 1, Dosisreduktion Glukokortikoid und Absetzen über 4 Wochen • ambulante Versorgung meist möglich
G 3 (schwer; medizinisch relevant, ggf. Hospitalisierung erforderlich, deutliche Einschränkung von Alltagstätigkeiten)	Vorgehen wie bei G 2 mit folgender Anpassung: • Glukokortikoide in einer Äquivalenzdosis von Prednison 1 - 2 mg/kg KG, wenn möglich initial intravenös Methylprednisolon • bei Symptomreduktion auf $\leq$ G 1, Reduktion und Absetzen Glukokortikoid innerhalb von 4 - 6 Wochen • meist Hospitalisierung indiziert
G 4 (lebensbedrohlich; dringender Interventionsbedarf)	Vorgehen wie bei G 3 mit folgender Anpassung: • Methylprednisolon in einer Dosierung von 2 mg/kg KG oder Äquivalenzdosis

Unter höherdosierter bzw. prolongierter Glukokortikoidtherapie sind Glukokortikoid-assoziierte Nebenwirkungen (siehe [Kapitel 13.1.2.2.2](#)) zu bedenken.

13.12	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Das therapeutische Vorgehen bei steroidrefraktären oder höhergradigen (Grad ≥ 2) irAE sollte im interdisziplinären Austausch unter Beteiligung der jeweiligen Organspezialist*innen festgelegt werden.	
	Starker Konsens	

Bei ausbleibender Besserung oder Verschlechterung unter Glukokortikoidtherapie ist meist die Erweiterung der immunsuppressiven Behandlung notwendig. Die [Tabelle 102](#) fasst – ohne Anspruch auf Vollständigkeit und Richtigkeit der angegebenen Dosierungen – mögliche Therapieoptionen in dieser Situation zusammen. Die frühzeitige Festlegung des Weiteren therapeutischen und ggf. diagnostischen Vorgehens im multidisziplinären Team unter Beteiligung der jeweiligen Organspezialist*innen erscheint sowohl in dieser Situation als auch bei irAE Grad ≥ 2 sinnvoll [\[2506\]](#).

Tabelle 102: Therapieoptionen bei steroidrefraktären irAE (OFF-LABEL)

Arzneimittel	Mechanismus	Dosierung/Applikation*	Anmerkung / Evidenzgrad	Referenz
Abatacept	CTLA4-Agonist	20 mg/kg KG/d an Tag 0, 5 & 14	Fallserien D	[2449] , [2507]
Adalimumab	Anti-TNF α	40 mg s.c. alle 2 Wochen	Fallserien D	[2508] , [2509]
Alemtuzumab	Anti-CD52	30 mg i.v., einmalig	ASCO 2021 Leitlinie	[2449]
ATG	T-Zelldepletion	Startdosis 500 mg/d	ASCO 2021 Leitlinie	[2449]
Azathioprin	nicht-selektive Immunsuppression	Startdosis 50 mg/d s.c.	ASCO 2021 Leitlinie	[2449]
Cyclophosphamid	nicht-selektive Immunsuppression	1 - 2 mg/kg KG/d	ASCO 2021 Leitlinie	[2449]
Cyclosporine A	Calcineurininhibitor	Zielspiegel 200 ng/ml	Fallserien D	[2510]
Etanercept	Anti-TNF α	25 mg 2x/ Woche s.c.	Fallserien D	[2511]
extrakorporale Photophorese (ECP)	Metoxypsoralen, UVA	initial 3x/ Woche, dann 2x/ Woche bis zur Erholung	Fallserien D	[2512] , [2513]
fecal microbiota transplant (FMT)		Einzeldosis FMT (50 g Stuhl von Spender*in) über Koloskopie	Fallserien D	[2514]

Arzneimittel	Mechanismus	Dosierung/Applikation*	Anmerkung / Evidenzgrad	Referenz
Infliximab	Anti-TNFα	3 mg/kg KG i.v., Wdh. nach 1 Woche	Fallserien D	[2449] , [2515] , [2516]
intravenöse Immunglobuline (IVIG)	Immunglobuline	2 g/kg KG, verteilt auf 2 - 5 Tage mit 400 - 500 mg/kg KG pro Applikation	ASCO 2021 Leitlinie	[2449]
MTX	nicht-selektive Immunsuppression	15 mg p.o. 1x/ Woche	ASCO 2021 Leitlinie	[2449]
Mycophenolat mofetil (MMF)	nicht-selektive Immunsuppression	2 x 500 mg p.o. Steigerung auf bis max. 2 x 1,5 g/d	Fallserien D	[2449] , [2517] , [2518]
Rituximab	Anti-CD20	375 mg/m ² KOF 1x/Woche	ASCO 2021 Leitlinie	[2449]
Tocilizumab	Anti-IL6	8 mg/kg KG i.v. 1x/Monat	ASCO 2021 Leitlinie	[2449]
Tofacitinib	JAK-Inhibitor	10 mg 2x/d	Fallbericht D	[2449] , [2519]
Ustekinumab	Anti-IL12/IL-23	Infusion (nur erste Gabe): 55 - 85 kg KG: 390 mg; > 85 kg KG: 520 mg, im Verlauf 90 mg s.c.	Fallbericht D	[2520] , [2449]
Vedolizumab	α4/β7 Integrin Antagonist	300 mg i.v. d1, und 14, anschließend alle 4 Wochen	Fallserien D	[2449] , [2521] , [2522] , [2516]
* Die angegebenen Dosierungen dienen lediglich der Orientierung der publizierten bzw. international empfohlenen Behandlungsschemata und sind keine konkrete Behandlungsempfehlung.				

13.1.2.2.1 Hinweise zur Therapie mit Glukokortikoiden

Glukokortikoide sind die am häufigsten eingesetzte und am besten untersuchte Behandlungsform ICI-assoziiierter irAE. Mit dem Ziel, Glukokortikoid-assoziierte

Nebenwirkungen zu vermeiden, wird stets die niedrigstmögliche Dosis über den kürzestmöglichen Zeitraum eingesetzt, da Art und Ausprägung der Nebenwirkungen von Dosis und Therapiedauer abhängen [2449], [2450]. Die [Tabelle 103](#) listet die am häufigsten genutzten Präparate sowie deren relative Potenz und Äquivalenzdosis auf.

Tabelle 103: Übersicht der verschiedenen Glukokortikoide

Wirkstoff	Prednison	Prednisolon	Dexa-methason	Hydro-kortison	Methyl-prednisolon
relative glucocorticoide Potenz	4	4	30	1	5
relative mineralocorticoide Potenz	0,6	0,6	0	1	0
Äquivalenzdosis	5 mg	5 mg	0,75 mg	20 mg	4 mg
Cushing Schwellendosis	7,5 mg	7,5 mg	1 mg	30 mg	6 mg
[2523]					

Für die Auswahl des initialen Glukokortikoids gibt es keine belastbaren Daten. Internationale Leitlinien empfehlen jedoch präferentiell Prednison/Prednisolon oder Methylprednisolon zur Behandlung von irAE [2449], [2452], [2450]. Die Dauer der höherdosierten Behandlung sowie Dosisreduktion (*Tapering*) richten sich nach Art und Schweregrad des irAE, der initialen Glukokortikoiddosis sowie der Kinetik des irAE-Ansprechens. Die [Tabelle 104](#) fasst praktische Aspekte zur Dosisreduktion einer Glukokortikoidtherapie zusammen, während detaillierte organspezifische Empfehlungen in den jeweiligen Kapiteln ausgeführt werden.

13.13	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Die Dosisreduktion von Glukokortikoiden sollte sich grundsätzlich an dem in Tabelle 104 zusammengefassten Vorgehen orientieren.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

Tabelle 104: Mögliches Vorgehen zur Dosisreduktion (Tapering) von Glukokortikoiden

Dosisreduktion von Glukokortikoiden	
Zeitraum	• langsame Dosisreduktion über 4 – 6 Wochen • regelmäßige klinische und laborchemische Kontrolle, um mögliche Verschlechterung/Wiederauftreten von irAE frühzeitig zu bemerken
Intervall	• Dosisreduktion um 10 mg Prednisonäquivalent alle 3 – 7 Tage, sofern keine Verschlechterung eintritt • ab Dosis von 10 mg Prednisonäquivalent/d, weiter Reduktion um 5 mg alle 3 – 7 Tage • ggf. Wechsel auf Hydrokortison in physiologischer Dosierung (10 mg morgens, 5 mg nachmittags) bei Reduktion Prednisonäquivalent auf < 5 mg/d
Sonstiges	• nach initialer i.v.-Therapie Dosisreduktion über ≥ 4 Wochen

13.1.2.2.2 Vermeidung Glukokortikoid-assoziiierter Nebenwirkungen

13.14	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Zur Vermeidung und Reduktion von Glukokortikoid-assoziierten Nebenwirkungen sollten die in Tabelle 105 zusammengefassten Maßnahmen unter Berücksichtigung individueller Patient*innen Charakteristika implementiert werden.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

Eine Behandlung mit Glukokortikoiden geht abhängig von Dosis und Therapiedauer mit zahlreichen möglichen kurz- und langfristigen Nebenwirkungen einher [\[2524\]](#), [\[2525\]](#). Akute Nebenwirkungen umfassen dabei z.B. Hyperglykämie (v.a. bei Patient*innen mit bekanntem Diabetes mellitus), Hypertonie, Stimmungsveränderungen oder Leukozytose mit relativer Neutrophilie. Langfristige Nebenwirkungen können neben der führenden Immunsuppression auch kutane Veränderungen, Ödembildung, Hypokaliämie, Hypokalzämie, Osteoporose, Osteonekrosen, Muskelatrophie, Hyperlipidämie, Adipositas, Magen- und Duodenalulzera, Katarakt oder Glaukom darstellen. Daher wird stets die niedrigstmögliche Dosis Glukokortikoid über den kürzestmöglichen Zeitraum eingesetzt. Je nach betroffenem Organ oder Schweregrad erfordern ICI-assoziierte irAE jedoch oft Glukokortikoidbehandlungen mit höheren Dosierungen von 0,5 – 2 mg/kg KG über längere Zeiträume von insgesamt 4 – 6 Wochen [\[2449\]](#), [\[2452\]](#), [\[2450\]](#). Die im Folgenden zusammengefassten Maßnahmen ([Tabelle 105](#)) haben eine Prävention sowie optimales Management von Glukokortikoid-assoziierten Nebenwirkungen zum Ziel. Insbesondere bei Patient*innen mit relevanten

Komorbiditäten wie z.B. Osteoporose, Diabetes mellitus oder psychiatrischen Erkrankungen erscheint der frühzeitige Einsatz einer Glukokortikoid-sparenden Alternativmedikation z.B. durch in der [Tabelle 101](#) aufgelistete Substanzen sinnvoll. Gleiches gilt für Patient*innen, bei denen relevante Glukokortikoid-assoziierte Nebenwirkungen auftreten.

Tabelle 105: Maßnahmen zur Vermeidung und Reduktion von Glukokortikoid-assoziierten Nebenwirkungen

Maßnahmen zur Vermeidung und Reduktion von Glukokortikoid-assoziierten Nebenwirkungen	
vor Start Glukokortikoid	• Aufklärung über Nebenwirkungen der Glukokortikoidtherapie inkl. Information, diese Behandlung nicht ohne ärztliche Rücksprache abrupt abzusetzen • sofern zeitlich vor Start Glukokortikoidtherapie machbar: ○ Screening auf relevante aktive Infektionserkrankungen wie HBV, HCV, HIV, oder Tuberkulose sowie Prüfung und ggf. Aktualisierung des Impfstatus ○ Optimierung der Behandlungssituation möglicher Co-Morbiditäten wie Diabetes mellitus, Hypertonie, Katarakt, Glaukom, aktive Infektionen oder Osteoporose
während Glukokortikoid Therapie	• prophylaktische Maßnahmen wie z.B. Nikotinkarenz, reduzierter Alkoholkonsum, moderates Krafttraining und Calcium (1.200 mg/d) sowie Vitamin D (800 - 2.000 IE/d), anraten [2450] • regelmäßige Anamnese und körperliche Untersuchung mit Fokus auf Glukokortikoid-assoziierten Nebenwirkungen • regelmäßige Evaluation der Begleitmedikation, um Interaktionen zu reduzieren (z.B. erhöhtes gastrointestinales Ulkusrisiko in Kombination mit Nicht-steroidalen Antirheumatika, ggf. Ulkusprophylaxe einleiten) • abhängig vom individuellen Risikoprofil regelmäßige Bestimmung von Blutdruck, Gewicht, Blutzucker, Blutbild, Elektrolyten, Leberfunktion, Kreatinin und CK
Glukokortikoid ≥ 20 mg/d für ≥ 4 Wochen oder ≥ 30 mg/d für 3 Wochen	• Pneumocystis jirovecii pneumoniae (PJP) Prophylaxe durchführen • Herpes zoster Prophylaxe für Patient*innen mit z.B. Herpes zoster Reaktivierung [2526]
(geplante) längerfristige Glukokortikoidtherapie > 3 Monate	Osteoporoseprophylaxe und -screening [2527] • Knochendichtemessung vor Therapiestart • prophylaktische Verabreichung von Vitamin D und Calcium • moderates Krafttraining • regelmäßige Verlaufskontrollen und ggf. spezifische Osteoporosetherapie

Maßnahmen zur Vermeidung und Reduktion von Glukokortikoid-assoziierten Nebenwirkungen

Sonstiges

- keine Durchführung einer längerfristigen Glukokortikoidtherapie > 5 mg Prednisonäquivalent [\[2528\]](#)
- Evaluation Glukokortikoid-sparender Alternativmedikation entsprechend Organ-spezifischer Empfehlungen bei Scheitern einer zeitgerechten (vollständigen) Reduktion einer Glukokortikoidtherapie

13.1.2.3 ICI Re-Exposition nach irAE

Prinzipiell richtet sich die Empfehlung, ob eine Therapie fortgeführt werden kann, nach dem Schweregrad und betroffenen Organ des irAE entsprechend der in den jeweiligen Unterkapiteln dargelegten Kriterien. Orientierend ist für viele Organsysteme eine ICI-Fortführung nach Auftreten eines irAE-Grades ≤ 2 bei Erholung auf Grad ≤ 1 sowie Reduktion einer möglichen Glukokortikoiddosis auf ≤ 10 mg Prednisonäquivalent pro Tag möglich [\[2449\]](#), [\[2529\]](#), [\[2450\]](#). Bei irAE-Grad ≥ 3 ist das Risiko erneuter, höhergradiger irAE erhöht und die Frage, nach einer Therapiefortführung muss unter Berücksichtigung von Tumoransprechen/-progress und abhängig vom betroffenen Organsystem getroffen werden.

Die Datenlage zu einer möglichen Fortführung einer ICI-Behandlung nach Abklingen von Therapie-limitierenden irAE beschränkt sich auf retrospektive Untersuchungen. Klinische Daten, die klar zeigen, dass Patient*innen nach Auftreten von schweren irAE von einer Therapiefortführung profitieren, fehlen bisher weitgehend. Im Zentrum dieser Untersuchungen steht stattdessen die Sicherheit einer erneuten ICI-Behandlung:

Das Risiko eines erneuten Auftretens eines irAE bei Re-Exposition wird mit 14,8 % [\[2530\]](#) bis 71,4 % [\[2531\]](#) angegeben. Die Rate höhergradiger sekundärer irAE (Grad ≥ 3) liegt laut einer Metaanalyse bei 11,7 % [\[2532\]](#) und überwiegend sind primäre und sekundäre irAE gleich. Es können jedoch nach Re-Exposition auch neue irAE auftreten. In einer großen retrospektiven Analyse trat in 28,8 % der Fälle ein ursprüngliches irAE nach ICI-Fortführung erneut auf. Die Autor*innen berechneten für Colitis (relatives Risiko (RR): 1,77), Hepatitis (RR: 3,38) und Pneumonitis (RR: 2,26) relativ erhöhte Risiken eines erneuten irAE nach ICI-Fortführung, wohingegen für endokrine Nebenwirkungen der Nebenniere ein geringeres Risiko bestand (RR: 0,33) [\[2533\]](#). Basierend auf aktuell verfügbaren Daten scheinen eine Reihe von Faktoren das erneute Auftreten von irAE zu begünstigen:

Nach irAE unter einer Anti-CTLA4-Monotherapie oder einer ICI-Kombinationstherapie werden höhere Raten für sekundäre irAE angegeben als nach irAE unter einer Anti-PD-(L)1-Monotherapie [\[2533\]](#). Hinsichtlich der zwischen verschiedenen Tumorentitäten beschriebene Unterschiede im Auftreten sekundärer irAE (Nierenzellkarzinom > Melanom > NSCLC) [\[2534\]](#) scheinen auch die unterschiedlichen Vortherapien eine Rolle zu spielen. Weitere Faktoren, die sekundäre irAE begünstigen, sind die Art der Toxizität, z.B. insbesondere gastrointestinale irAE [\[2532\]](#), die Schwere des Index-irAE [\[2535\]](#), [\[2536\]](#) sowie ein kurzes Intervall zwischen dem Beginn der initialen ICI-Therapie und dem Auftreten von irAE [\[2537\]](#). Außerdem kann die Art der ICI-Re-Exposition entscheidend sein. Im Falle einer Colitis wird ein erneutes Auftreten in ca. 1/3 der Fälle und ein erhöhtes Risiko mit Anti-CTLA4- gegenüber Anti-PD1-

Therapiefortführung sowie nach höhergradiger erstmaliger Toxizität beschrieben [\[2535\]](#), [\[2536\]](#).

13.15	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Wurde die Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI) aufgrund limitierender irAE pausiert, so kann bei fehlender therapeutischer Alternative nach Rückbildung der irAE die Wiederaufnahme einer Therapie mit einem ICI unter individueller Nutzen-Risikoabwägung zwischen Tumorkontrolle und Wiederauftreten bzw. Verschlechterung von irAE erwogen werden.	
Level of Evidence 4	[2538] , [2539] , [2460]	
	Starker Konsens	

Bei der Mehrzahl der Patient*innen ist nach Pausierung einer ICI-Therapie aufgrund von irAE eine Wiederaufnahme der Therapie nach Abklingen der irAE möglich. Bei der Wiederaufnahme der Therapie können verschiedene Strategien verfolgt werden: Im Regelfall wird eine Anti-PD-(L)1-Therapie als Monotherapie im Sinne einer Deeskalation nach vorangehender Kombinationstherapie mit einem weiteren ICI (z.B. Anti-CTLA4), Chemotherapie, TKI oder VEGF-Inhibitor fortgeführt. Die Datenlage für eine immunsuppressive Sekundärprävention in dieser Situation ist zum jetzigen Zeitpunkt noch begrenzt [\[2540\]](#), [\[2455\]](#).

Eine weitere Strategie ist der Wechsel der ICI-Klasse von einem CTLA4-Inhibitor auf einen PD-(L)1-Inhibitor; von einem entgegengesetzten Wechsel wird jedoch abgeraten [\[2541\]](#), [\[2536\]](#). Theoretische Überlegungen legen die Vermeidung einer funktionellen Kombinationstherapie vor einem Wechsel der ICI-Klasse eine ICI-Therapiepause von zwei Monaten nahe [\[2455\]](#). Insbesondere nach Auftreten gastrointestinaler irAE erscheint – wie ausführlich im organspezifischen Kapitel zu gastrointestinalen irAE ([Kapitel 13.3](#)) beschrieben – das Absetzen einer Anti-CTLA4-Therapie bei möglicher isolierter Fortführung einer Anti-PD1-Therapie möglich [\[2449\]](#), [\[2535\]](#), [\[2536\]](#).

Die Wiederaufnahme einer ICI-Therapie ist ein individueller Abwägungsprozess, in den neben therapeutischen Alternativen, Wunsch und Allgemeinzustand [\[2542\]](#) der Patient*innen, das von der vorangehenden irAE betroffene Organ und die mit diesem Organ verbundene Morbidität und Mortalität und nicht zuletzt die klinische Situation der Tumorerkrankung eingehen: Im Falle einer Stabilisierung oder Remission unter der vorangehenden ICI-Therapie erscheint in dieser Situation eine Therapiepause mit engmaschigen Kontrollen und Wiederaufnahme der ICI-Therapie erst bei erneutem Progress sinnvoll.

Falls hingegen insbesondere nach kurzer Therapie-Dauer noch keine Remission eingetreten ist, erscheint eine umgehende Wiederaufnahme der ICI-Therapie nach Abklingen der irAE sinnvoll [\[2449\]](#).

13.1.2.4 Rezidierte oder chronische irAE

13.1.2.4.1 Formen rezidivierter oder chronischer irAE

Die Mehrzahl der irAE treten akut auf und ist durch eine immunsuppressive Therapie über einige Wochen kontrollier- und behandelbar. Es gibt aber auch irAE, die entweder wiederholt auftreten oder chronisch sind. Dabei wurde durch die Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) eine Definition vorgeschlagen, die mindestens zweimal im gleichen Organ auftretende irAE, als „rezidivierend“ bezeichnet (siehe auch [Kapitel 13.1.2.3](#)) und irAE, die länger als drei Monate nach Beenden der ICI-Therapie fortbestehen, als „chronisch“ [\[2543\]](#). Bei den chronischen irAE werden zwei Subtypen unterschieden: 1. chronisch und aktiv, d.h. mit andauernder Inflammation und einhergehender Notwendigkeit zur chronischen Verabreichung von Immunsuppressiva wie z.B. bei reaktivierten Autoimmunerkrankungen (siehe auch [Kapitel 13.1.1.3.1](#)) und 2. chronisch und inaktiv, d.h. ohne Fortbestehen der Inflammation und ohne Notwendigkeit zur chronischen Verabreichung von Immunsuppressiva. Diesbezüglich sind insbesondere die endokrinologischen irAE ([Kapitel 13.5](#)) relevant, bei denen die Inflammation des Organs zu einer dauerhaften Hormoninsuffizienz führt und die Patient*innen deshalb dauerhaft das entsprechende Hormon, z.B. Thyroxin (nach Thyreoiditis), Hydrokortison (nach Hypophysitis) oder Insulin (nach Diabetes mellitus) substituieren, jedoch meist keine Immunsuppression erhalten müssen. Zum anderen können langfristige Folgen aber auch durch Nebenwirkungen einer begleitenden Glukokortikoidtherapie bei rezidivierenden oder chronischen irAE verursacht sein. Dazu zählen insbesondere Osteoporose/-penie, Katarakte oder Glaukome, eine Glukokortikoidmyopathie, Magen-/Duodenalulzera, aber auch psychische Störungen (siehe Kapitel zur Reduktion Glukokortikoid-assoziiierter Nebenwirkungen ([Kapitel 13.1.2.2.2](#))). Insbesondere aufgrund des mittlerweile in einigen Entitäten sehr langen Überlebens der Patient*innen sind chronische irAE auch für die Lebensqualität der Patient*innen entscheidend (*Cancer Survivorship*).

13.1.2.4.2 Verfügbare Evidenz

13.16	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei wiederholt auftretenden und aktiv chronischen irAE ist von einer anhaltenden ICI-bedingten Inflammation auszugehen und die immunsuppressive Therapie sollte dementsprechend möglichst langfristig und Glukokortikoid-sparend angepasst werden.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

13.17	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Zur Vermeidung der Folgen einer langandauernden Glukokortikoidtherapie wie Osteoporose, Glukokortikoidmyopathie, etc. sollte bei frustranen Ausschleichversuchen die Immunsuppression zur Glukokortikoid-Reduktion um andere Präparate erweitert werden. Hier unterscheiden sich die Empfehlungen je nach betroffenem Organ (siehe jeweilige Unterkapitel).	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

13.18	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei inaktiven chronischen irAE handelt es sich um durch die Inflammation entstandene Schäden an den jeweiligen Organen. Hier sollte eine symptomatische Therapie bzw. eine Substitution fehlender Hormone (endokrine Insuffizienz) erfolgen.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

13.19	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bislang ist unklar, inwieweit die Fertilität von Mann und Frau durch eine ICI-Therapie beeinträchtigt wird. Deshalb sollten fertile Patient*innen vor Therapiebeginn über fertilitätserhaltende Maßnahmen aufgeklärt werden.	
Level of Evidence 4	[2544] , [2545] , [2546]	
	Starker Konsens	

Das Vorgehen bei rezidivierenden irAE wird im Unterkapitel ICI Re-Exposition nach irAE ([Kapitel 13.1.2.3](#)) zusammengefasst. Hinsichtlich chronischer immunvermittelter irAE gibt es wenig Evidenz und die Prävalenz solcher Nebenwirkungen wird wahrscheinlich unterschätzt [\[2543\]](#). In der Langzeitnachbeobachtung der Zulassungsstudien sowie studienübergreifenden oder Real-World-Analysen werden persistierende irAE nach Beendigung der Therapie nicht einheitlich berichtet [\[2547\]](#), [\[2548\]](#), [\[2549\]](#), [\[2453\]](#). In einer Metaanalyse zu irAE-Fallberichten, in denen

ausschließlich Fälle mit relevanten irAE untersucht wurden, werden bei Patient*innen nach Pembrolizumab und Ipilimumab bis zu 43 % bzw. 24 % persistierende irAE berichtet [2459]. Die Häufigkeit chronischer irAE lässt sich aktuell daher nicht verlässlich angeben.

Auch ist bislang völlig unklar, inwieweit ICI jenseits der endokrinologischen irAE auch die Fertilität von Mann und Frau beeinflussen. Einzelne Fallberichte über Orchitiden und Azoospermie nach ICI-Therapie lassen vermuten, dass es auch hier zu chronischen irAE kommen kann [2546], [2550]. Insbesondere aufgrund des Fehlens von Evidenz bezüglich Fertilität sollten fertile Patient*innen vor Beginn einer ICI-Therapie über fertilitätserhaltende Maßnahmen aufgeklärt werden.

Für Langzeit-Überlebende nach Immuntherapie haben auch psychosoziale Effekte wie Fatigue, Angst, Depression, kognitive Defizite, sexuelle Dysfunktionen und Schlafstörungen einen hohen Stellenwert. Diese chronisch-anhaltende Belastung kann prinzipiell bei allen Tumorpatient*innen unabhängig von der Therapie, aber eben auch nach ICI-Therapie, beobachtet werden. Mangels Daten im Kontext von Immuntherapien ist das Ausmaß dieser Symptomkomplexe und die damit einhergehende Belastung derzeit unklar.

13.1.3 Vorgehen bei Infusions-assoziierten Reaktionen

13.20	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei Patient*innen mit Infusions-assoziierten Reaktionen bei Verabreichung von ICI kann das Vorgehen entsprechend Tabelle 106 erfolgen.	
	Starker Konsens	

Infusions-assoziierte Reaktionen sind bekannte Nebenwirkungen monoklonaler Antikörpertherapien und auch als vergleichsweise seltene Nebenwirkung unter ICI-Behandlung beschrieben. Am häufigsten werden Infusions-assoziierte Reaktionen mit dem Anti-PD-L1 Antikörper Avelumab (alle Schweregrade: 25 %, Grad > 3: < 1 %) beschrieben, sodass für dieses Präparat eine obligate Prophylaxe mit Paracetamol und Antihistaminika vorgesehen ist [2551]. Symptome Infusions-assoziierten Reaktionen können eher mild (z. B. Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Übelkeit), selten aber auch ausgeprägter (z. B. Tachykardie, Hypotonie, Hypoxie, Dyspnoe, Brustschmerz, Urtikaria, Angioödem, Synkope) sein. Das Vorgehen bei Infusions-assoziierten Reaktionen kann sich basierend auf internationalen Leitlinienempfehlungen an dem in [Tabelle 106](#) zusammengefassten Vorgehen orientieren.

Tabelle 106: Mögliches Vorgehen bei Infusions-assoziierten Reaktion unter ICI

Schweregrad (G)	Maßnahme
G 1	- Unterbrechung der Infusion nicht notwendig, Fortführung ICI möglich - Prämedikation mit Paracetamol und Antihistaminikum vor folgenden ICI-Infusionen erwägen
G 2	Pausierung der ICI-Infusion, alternativ Reduktion der Laufrate auf 50 %

Schweregrad (G)	Maßnahme
	• symptomatische Therapie z. B. mit Antihistaminika, Paracetamol, i.v. Flüssigkeit • Prämedikation mit Paracetamol und Antihistaminikum vor folgenden ICI-Infusionen
G 3	• Pausierung der ICI-Infusion, Fortführung erst bei Erholung auf Grad ≤ 1 • symptomatische Therapie z. B. mit Antihistaminika, Paracetamol, i.v. Flüssigkeit • intravenöse Glukokortikoidverabreichung erwägen • Hospitalisierung für Überwachung erwägen
G 4	Vorgehen wie bei G 3 mit folgender Anpassung: • dauerhafte Beendigung der jeweiligen ICI-Therapie • stationäre Aufnahme auf Überwachungsstation
Allgemein	• allergologische Mitbeurteilung bei wiederholter und/oder höhergradiger Infusionsreaktion, ggf. Desensitivierung • Wechsel auf alternatives Präparat der Substanzklasse erwägen

13.2 Kutane irAE

13.2.1 Inzidenz

Hautreaktionen unter Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) sind eine der häufigsten Nebenwirkungen dieser Therapien. Unterschieden werden immunbedingte inflammatorische Dermatosen, bullöse Dermatosen und schwere Hautreaktionen (SCARs) [2449].

Zu den wichtigen Dermatosen, die im Zusammenhang mit (ICI) auftreten, gehören **makulopapulöse Arzneimittelexantheme**, sowie die **lichenoiden Arzneimittelexantheme (lichAME)**. Auch kann es insbesondere bei älteren Patient*innen zur Erstdiagnose eines **bullösen Pemphigoids** kommen. Darüber hinaus sind auch zahlreiche Fälle einer „**Radiation Recall Dermatitis**“ (RRD) beschrieben. Sehr selten treten hingegen schwere Hautreaktionen vom Typ des **Stevens-Johnson Syndroms** und der **toxisch epidermalen Nekrolyse (SJS/TEN)** sowie eine ‚**Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms**‘ (DRESS) auf.

Weiterhin treten regelmäßig Pruritus auch isoliert ohne primäre Hauterscheinungen sowie Vitiligo auf.

Eine differenziertere Einteilung findet sich in [Tabelle 107](#).

Tabelle 107: Übersicht irDermatosen

	klinischer Verlauf	Häufigkeit
Exantheme (auch als Exazerbation präexistenter Dermatosen)		
Makulopapulöse Arzneimittelexantheme	mild	15 - 40 %
lichenoiden (Lichen planus-artige) Arzneimittelexantheme	mild bis schwer (insb. bei bullösen Verläufen)	10 - 17 %
Psoriasis	mild bis moderat	Einzelfallberichte
kutane Sarkoidose / sarkoidale Reaktionen	mild bis moderat	1 - 5 %
blasenbildende Autoimmundermatosen		
bullöses Pemphigoid	mild bis schwer	~ 1 %
Pemphigus Varianten	mild bis schwer	Einzelfallberichte
lineare IgA-Dermatose	mild bis schwer	Einzelfallberichte

	klinischer Verlauf	Häufigkeit
schwere Hautreaktionen (SCAR) (potenziell lebensbedrohlich)		
Stevens-Johnson Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) bzw. Übergangsform	moderat bis schwer	Einzelfallberichte
akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)	moderat bis schwer	Einzelfallberichte
drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)	moderat bis schwer	Einzelfallberichte
sonstige		
Vitiligo	mild bis moderat	10 %
Pruritus	mild bis schwer	10 - 25 %
adaptiert nach [2552]		

13.2.2 Allgemeines diagnostisches Vorgehen

13.21	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Verdacht auf kutane irAE sollte das diagnostische Vorgehen entsprechend Tabelle 108 erfolgen.	
Level of Evidence 4	[921] , [2553] , [2554] 4: Literaturquellen beziehen sich auf die in der Tabelle dargestellten diagnostischen Vorgehensweisen.	
	Starker Konsens	

Tabelle 108: Diagnostisches Vorgehen bei V.a. kutane irAE

diagnostische Maßnahmen	
Anamnese	Erfassen/ Ausschluss anderer potenziell auslösender Medikamente Erfassen/ Ausschluss (para-) infektiöse Genese
klinische Untersuchung	klinische Inspektion des gesamten Integuments einschließlich der sichtbaren Schleimhäute (Konjunktiven, Mundschleimhaut, äußere Genitale)
Labordiagnostik	allgemeines irAE Panel (siehe Kapitel 13.1 : Allgemeines Management einer ICI-Behandlung) bei blasenbildender Dermatose: im Serum: Antikörper gegen BP180 und/oder BP230
Hautbiopsie	bei kutanen irAE ≥ 3 bei blasenbildender Dermatose: Hautbiopsie aus dem unmittelbar dem Blasenrand angrenzenden Erythem, zusätzlich Durchführung einer direkten Immunfluoreszenz (DIF)
Quellen: [921] , [2553] , [2554]	

13.2.3 Allgemeines therapeutisches Vorgehen

13.22	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Vorliegen eines kutanen irAE sollte sich die Therapie an dem Algorithmus in Tabelle 109 orientieren. Bei schwergradiger Ausprägung (Grad 3/4) sollte das diagnostische und therapeutische Vorgehen unter dermatologischer Konsultation erfolgen.	
Level of Evidence 4	[921] 4: Literaturquellen beziehen sich auf die in der Tabelle dargestellten therapeutischen Vorgehensweisen.	
	Starker Konsens	

Tabelle 109: Allgemeines therapeutisches Vorgehen bei kutanen irAE

Schweregrad (G)	Maßnahme
G 1	• ICI-Therapie fortführen • Pflege, ggf. Behandlung mit topischen Glukokortikoiden
G 2	• Pausieren der ICI-Therapie erwägen • Behandlung mit topischen Glukokortikoiden, ggf. orale Glukokortikoide (0,5 - 1 mg/kg KG/d Methylprednisolonäquivalent)
G 3/4	• Pausieren der ICI-Therapie • systemische Glukokortikoide (1 - 2 mg/kg KG/d Methylprednisolonäquivalent) • Zusammenarbeit mit Dermatolog*innen, insbesondere zur Rücksprache vor und zu evtl. geplanter Therapiewiederaufnahme
Quelle: [921]	

Für das spezifische Vorgehen bei verschiedenen kutanen irAE siehe auch [Tabelle 110](#) und [Kapitel 8.5](#).

13.2.4 Spezifisches Vorgehen bei verschiedenen kutanen irAE

13.2.4.1 Immunbedingte inflammatorische Dermatosen und Pruritus

13.2.4.1.1 Pruritus

Pruritus tritt regelmäßig auch isoliert ohne primäre Hauterscheinungen oder im Rahmen einer Dermatoase auf.

Infolge des Juckreizes kann es sekundär zu Exkorationen und nachfolgend oberflächlichen Narben, Hyper- und Hypopigmentierungen kommen, betroffen sind häufig die Arme und der obere Stamm. Juckreizstillend wirken rückfettende Basiscremes mit Harnstoff oder Polidocanol, bei ausgeprägteren Beschwerden auch topische Glukokortikoide. Antihistaminika sind wenig wirksam. Eine neue (für die Indikation jedoch nicht zugelassene) Therapieoption stellt der Einsatz von IgE-Rezeptor-Antagonisten dar [\[862\]](#), [\[861\]](#). Omalizumab wird monatlich subkutan appliziert und kommt bei Patient*innen mit therapierefraktärem Pruritus in Frage, wenn diese nicht auf eine topische und mindestens eine systemische Therapie (orale Antihistaminika, Gamma-Aminobuttersäure Analoga oder systemische Glukokortikoide) angesprochen haben.

Siehe auch Unterkapitel Hauttoxizität „Pruritus“ ([Kapitel 8.5](#))

13.2.4.1.2 Vitiligo

Infolge der ICI-Therapien kann es zur Entwicklung einer Vitiligo kommen, einer autoimmunen Reaktion gegen die Melanozyten der Haut. Depigmentierte Maculae entwickeln sich bevorzugt in lichtexponierten Körperarealen wie den Unterarmen, Händen und dem Kopf-Hals-Bereich. Ebenfalls kann es zum Pigmentverlust von

Körperhaaren wie Barthaaren, Wimpern und Augenbrauen kommen. Gelegentlich geht dem Pigmentverlust eine Phase entzündlicher Veränderungen voraus. Die Verknüpfung einer neu aufgetretenen Vitiligo mit einem besseren

Therapieansprechen ist ggf. hilfreich bei der Akzeptanz. Wichtig ist ein konsequenter UV-Schutz [2555], [2556]. Eine spezifische Therapie ist nur bei Leidensdruck der Patient*innen unter Nutzen-Risiko-Abwägung zu besprechen.

Keine Daten zu Leidensdruck bei Patient*innen mit Vitiligo

13.2.4.1.3 Klassisches makulopapulöses Arzneimittelexanthem

Die meisten exanthematischen Hautveränderungen unter ICI sind makulopapulöser Art: meist erythematöse Maculae und Papeln unter Aussparung von Gesicht und palmoplantaren Arealen. Sie können bereits nach der ersten Gabe einer ICI-Therapie auftreten. Differenzialdiagnostisch kommen auch andere Arzneimittel oder Infektionen als Auslöser in Betracht.

Wichtig ist zudem, den Krankheitsverlauf zu monitoren, da sich auch schwere Hautreaktionen initial als makulopapulöses Exanthem manifestieren können, aber eine besondere Dynamik und Symptomentwicklung aufweisen. Dazu gehört auch der Ausschluss einer Beteiligung von Schleimhäuten oder innerer Organe, insbesondere zur Abgrenzung eines Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), das jedoch äußerst selten unter ICI beschrieben ist [2557], [2558], [2559], [2560]. Häufiger besteht ein Zusammenhang zu einer der ICI vorangehenden oder nachfolgenden zielgerichteten Therapie [2561].

Zu Diagnostik und Therapie siehe [Tabelle 110](#) sowie Unterkapitel Hauttoxizität „Exantheme“ ([Kapitel 8.6](#)).

13.2.4.1.4 Lichenoides Arzneimittelexanthem (Lichen ruber-artiges Arzneimittelexanthem)

Lichenoiden Veränderungen unter ICI treten in Form von polygonalen, rötlichen Papeln auf. Diese Veränderungen präsentieren sich nicht selten hypertroph, aber auch exanthematisch. Betroffene Patient*innen leiden häufig an Juckreiz und können im Fall eines Schleimhautbefalles zusätzlich Veränderungen der Gingiva, der Zunge und der Mundschleimhaut mit der typischen Wickham-Streifung zeigen. Gerade Patient*innen mit einer vorbestehenden lichenoiden Hauterkrankung können unter ICI eine Verschlechterung erfahren.

Besonders starker Juckreiz und eine ggf. erosive mukosale Beteiligung können die Lebensqualität der betroffenen Patient*innen stark herabsetzen.

Siehe auch [Tabelle 110](#) sowie Unterkapitel Hauttoxizität „Exantheme“ ([Kapitel 8.6](#)).

13.2.4.1.5 ICI-induzierte Radiation Recall Dermatitis

Bei der Radiation Recall Dermatitis (RRD) handelt es sich um eine seltene Hautreaktion, die insbesondere durch eine ICI-Therapie auf vorbestrahlter Haut ausgelöst werden kann. Beschrieben sind auch Fälle von RRD nach Gabe von klassischen Chemotherapeutika, zielgerichteter Tumorthherapie, Tamoxifen, Antibiotika, Statinen, Amlodipin, Hypericin, Impfstoffen (COVID-19) und auch UV-Licht [2400], [2562], [2563], [2564], [2565].

Typischerweise entwickeln sich im Bestrahlungsareal ein juckendes, flächiges Erythem und teilweise schuppige, erythematöse Plaques, welche in schweren Fällen in

Epidermolysen, Ulzerationen und Nekrosen übergehen können. Von Rouyer et. al. liegt darüber hinaus ein Fallbericht vor, in dem sich die RRD unter dem klinischen Bild einer TEN präsentierte [2566].

Es scheint keine gesicherte Korrelation zwischen Bestrahlungsdosis und dem Auftreten oder Schwere des Verlaufs zu bestehen [2567]. Das Intervall zwischen der Bestrahlung, dem Beginn der medikamentösen Therapie und letztlich dem Auftreten der Hautveränderungen zeigt eine große Bandbreite und reicht von wenigen Stunden bis zu mehreren Wochen [2566], [2567], [2568], [2569], [2570], [2404], [2571].

Die **Diagnose** wird überwiegend in Zusammenschau von Anamnese und Klinik gestellt, bei Unsicherheiten ggf. durch eine Biopsie. Die histologischen Veränderungen sind abhängig vom klinischen Ausprägungsgrad. Bei frühen ekzematösen Hautveränderungen findet sich eine spongiotische Dermatitis mit Ödem in der oberen Dermis, ähnlich einer akuten Radiodermatitis. Bei stärkerer Reaktion kommen eine vakuoläre Interfacedermatitis mit nekrotischen Keratinozyten und nachfolgender Epidermolyse hinzu.

Therapeutisch steht eine symptomatische Therapie mit pflegenden Externa im Vordergrund, und je nach Schwere und Flächenausmaß eine topische und gegebenenfalls auch systemische Therapie mit Glukokortikoiden (Tabelle 110) [2566], [2568], [2569], [2570], [2404], [2565].

13.2.4.2

Bullöse Dermatosen, ICI-induziertes bullöses Pemphigoid (irBP)

Blasenbildende Hautreaktionen in Form eines irBP entwickeln sich bei etwa 0,2 % der Patient*innen unter ICI-Therapie [921]. Neben ICI können auch andere Medikamente (Gliptine, Schleifendiuretika, Penicillin und Penicillinderivate) ein BP induzieren [2572] oder es kann paraneoplastisch auftreten [2573], [2574].

Das irBP unterscheidet sich vom klassischen BP in vielerlei Hinsicht: Verglichen mit dem klassischen BP (Inzidenz 4 - 22 Fälle pro eine Million Einwohner pro Jahr) ist die Inzidenz des irBP wesentlich höher [2575], [2553]. Das mediane Alter ist beim irBP niedriger und liegt zwischen 64 und 77 Jahren mit einer großen Schwankungsbreite von 35 bis 90 Jahren [2576], [921]. Im Gegensatz zum klassischen BP sind deutlich mehr Männer als Frauen betroffen. Patient*innen über 70 Jahre sowie Patient*innen, die wegen Hautkrebs behandelt werden (Melanom und nicht-melanozytärer Hautkrebs), scheinen ein deutlich höheres Risiko für das Auftreten eines irBPs zu haben, insbesondere dann, wenn bereits beim initialen Staging eine partielle oder komplette Remission nachgewiesen wird [2577]. Eine Beteiligung der Schleimhäute ist in 17 - 38 % der irBP-Fälle beschrieben, die beim klassischen BP sehr selten ist [2576], [2554], [921].

Das klinische Bild ist bestimmt durch erythematöse Maculae, urtikarielle Papeln und Plaques an den Extremitäten und teilweise am Rumpf, verbunden mit starkem Juckreiz und folglich Exkoriationen. Im Verlauf bilden sich in der Regel pralle hämorrhagische oder seröse Blasen auf großflächigen Erythemen nach Eröffnen der Blasen Erosionen und Krusten. In ca. 25 % der Fälle treten keine Blasen auf (prämonitorisches BP) [921].

Ein irBP tritt 22 Wochen bis 12 Monate nach ICI-Therapiebeginn, bzw. in knapp 8 % der Fälle nach Beendigung der ICI-Therapie auf [2576], [2554], [921]. Im Gegensatz zu anderen medikamenteninduzierten BPs kann ein irBP aufgrund einer anhaltenden

Immunaktivierung noch Monate nach Therapiebeendigung persistieren [2576]. Die mediane Symptombdauer liegt bei sechs Monaten [2578], [921].

Es gibt Hinweise, dass das Auftreten eines irBP mit einem besseren Therapieansprechen korreliert, jedoch wurde diese Beobachtung nicht durchgehend bestätigt [2576], [2577], [2554].

13.2.4.2.1

Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf irBP

Das Nikolski II Phänomen (seitliche Verschieblichkeit einer bestehenden Blase auf tangentialen Druck) ist bei einer irBP positiv. Histologisch zeigt sich beim irBP eine subepidermale Spaltbildung sowie ein oberflächliches eosinophilenreiches dermales Infiltrat. Mittels DIF lassen sich in der Regel lineare IgG- und C3-Ablagerungen entlang der Basalmembranzone nachweisen. Im Blut zirkulierende IgG-Antikörper gegen die hemidesmosomalen Antigene BP180 und/oder BP230 in der epidermo-dermalen Basalmembranzone korrelieren mit der Krankheitsaktivität [2578], lassen sich jedoch nicht bei allen Betroffenen nachweisen (Anti-BP180- in 81 % und Anti-BP230-Antikörper in 29 %) [2576]. Anscheinend treten beim irBP häufiger IgG-Antikörper spezifisch für LAD-1 auf, einem Teil der Hemidesmosomen der epidermalen Junktionszone und eigentlich Zielmolekül bei der linearen IgA-Dermatose [2579]. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass auch Fälle einer linearen IgA-Dermatose unter Therapie mit ICI beschrieben wurden [2580], [2581].

Bei Berichten über ICI-induzierte blasenbildende Autoimmundermatosen gibt es auch einzelne Fälle eines Pemphigus mit serologischem Nachweis von Antikörpern gegen Desmoglein 1 und 3 und/oder Desmocollin 2 und 3 [2582], [2583]. Beim Pemphigus sind die Blasen oberflächlich und deshalb in der Regel schlaff oder erodiert. Eine positive Immunfluoreszenz und Serologie erlaubt die sichere Abgrenzung zum bullösen lichenoiden Arzneimittellexanthem und Stevens-Johnson Syndrom beziehungsweise zur toxisch epidermalen Nekrolyse (Tabelle 110).

13.2.4.2.2

Therapeutisches Vorgehen bei irBP

Bei milden Ausprägungen (CTCAE Grad 1: weitgehend asymptomatische Blasen mit < 10 % Körperoberflächenbeteiligung) ist die Behandlung mit hochpotenten topischen Glukokortikoiden (z.B. Clobetasolpropionat) am Körper und im Gesicht mit schwach bis mittelpotenten Glukokortikoiden in der Regel suffizient (Tabelle 110). Pralle Blasen sollten steril eröffnet und Erosionen mit atraumatischen Gazen verbunden werden. Ab Grad 2 (symptomatische Blasen mit 10 - 30 % Körperoberflächenbeteiligung) sollte die Gabe eines oralen Glukokortikoids (0,5 - 1,0 mg/kg KG/d Methylprednisolonäquivalent) erwogen werden. Bei unzureichender Wirksamkeit oder Rückfällen bei Dosisreduktion des Glukokortikoids sollte frühzeitig eine Glukokortikoid-sparende ergänzende Behandlung z.B. mit Dapson (2 - 3 x tgl. 50 mg nach vorheriger Bestimmung der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase und unter regelmäßiger Kontrolle des Methämoglobins), alternativ auch mit Rituximab oder intravenösen Immunglobulinen geprüft werden. Doxycyclin, welches in der Therapie des klassischen BP eingesetzt wird, ist im Kontext ICI-Therapie-assoziiierter Fälle bislang nicht erwähnt worden. Literaturdaten zufolge erfordern 64 % der Patient*innen neben der Glukokortikoidtherapie eine Zweit- und 9 % eine Dritttherapie [921]. Für betroffene Schleimhäute werden zusätzlich glukokortikoidhaltige und analgetische Mundspüllösungen verwendet.

Literaturberichten zufolge wird die ICI-Therapie bei 27 - 58 % der Patient*innen aufgrund des irBP beendet. Nur 17 % der Betroffenen kommen ohne Therapiepause aus [\[2576\]](#), [\[2554\]](#), [\[921\]](#).

13.2.4.3 Schwere Hautreaktionen (SCARs)

Stevens-Johnson Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse

Das Stevens-Johnson Syndrom (SJS) und die toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und deren Übergangsformen gehören zu den schwersten potenziell lebensbedrohlichen Hautreaktionen. Sie treten unter Behandlung mit ICI sehr selten auf. Vielmehr werden bullöse Verläufe von lichenoiden Arzneimittelreaktionen sowie die bullöse Radiation Recall Dermatitis als SJS/TEN fehlinterpretiert.

Diagnostik und Therapie bei SJS und TEN werden ausführlich im Unterkapitel Hauttoxizität „Exantheme“ ([Kapitel 8.6](#)) dargestellt.

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

Ausbildung eines DRESS ist vereinzelt unter ICI beschrieben ist [\[2557\]](#), [\[2558\]](#), [\[2560\]](#). Zu Klinik, Diagnostik und Therapie siehe Unterkapitel Hauttoxizität ([Kapitel 8](#)).

Tabelle 110: Differenzialdiagnostischer Vergleich und differenziertes Vorgehen bei verschiedenen kutanen irAE

	klassisches makulopapulöses Arzneimittlexanthem	lichenoides Arzneimittlexanthem (lichAME) einschließlich bullöser Varianten	Radiation Recall Dermatitis	bullöses Pemphigoid
Beginn	meist innerhalb von 14 Tagen nach Beginn der ICI-Therapie, meistens zwischen dem 7. und 12. Tag nach Exposition	variiert von mehreren Wochen bis zu einem Jahr nach Beginn der ICI-Therapie	große Varianz der Intervalle zwischen Bestrahlung, dem Beginn der ICI-Therapie und dem Auftreten der Hautveränderungen von wenigen Stunden bis mehreren Monaten	tritt 22 Wochen bis 12 Monate nach ICI-Therapiebeginn, bzw. in knapp 8 % der Fälle nach Beendigung der ICI-Therapie auf
Abklingen	nach Absetzen des Auslösers schnelle Rückbildung über wenige Tage	nach Absetzen des Auslösers langsame Rückbildung im Durchschnitt über 2 – 4 Monate mit bleibender postinflammatorischer Hyperpigmentierung	über wenige Wochen	kann aufgrund einer anhaltenden Immunaktivierung noch Monate nach Therapiebeendigung persistieren
Lokalisation	generalisiert, stamm- und extremitätenbetont	generalisiert an den Extremitäten und am Rumpf	Haut im Bestrahlungsfeld	an den Extremitäten und teilweise am Rumpf, eine Beteiligung der Schleimhäute

	klassisches makulopapulöses Arzneimittlexanthem	lichenoides Arzneimittlexanthem (lichAME) einschließlich bullöser Varianten	Radiation Recall Dermatitis	bullöses Pemphigoid
				ist in 17 – 38 % der irBP-Fälle beschrieben
Klinik	makulopapulöses Exanthem, zum Teilverbunden mit Juckreiz	protrahiert entwickelnde, symmetrisch verteilte, flache erythematöse bis livide, konfluente, teils schuppende Papeln mit partieller Epidermolyse/Blasenbildung; starker Pruritus; allenfalls milde Schleimhautbeteiligung, zumeist der Mundschleimhaut	juckendes flächiges Erythem und teilweise schuppende, erythematöse Plaques, welche in schweren Fällen in Epidermolysen, Ulzerationen und Nekrosen übergehen können	erythematöse Maculae, urtikarielle Papeln und Plaques verbunden mit starkem Juckreiz und folglich Exkorationen; im Verlauf pralle hämorrhagische oder seröse Blasen auf großflächigen Erythemen, nach Eröffnen der Blasen Erosionen und Krusten; in ca. 25 % der Fälle treten keine Blasen auf
Pathogenese	T-Zell-vermittelte immunologische Reaktionen vom Typ IV (Spättyp)	immunologische Reaktionen vom Typ IV (Spättyp) mit persistierender Aktivierung von CD8+ zytotoxischen T-Zellen	Ungeklärt	zytotoxische Reaktion mit Bildung von IgG- Autoantikörpern gegen in der dermo-epidermalen

	klassisches makulopapulöses Arzneimittlexanthem	lichenoides Arzneimittlexanthem (lichAME) einschließlich bullöser Varianten	Radiation Recall Dermatitis	bullöses Pemphigoid
		gegen Keratinozyten mit Freisetzung von Perforin und Granzym B führt zur Apoptose		Junktionszone gelegene hemidesmosomale Antigene (BP180 und BP230).
Diagnostik	Ausschluss eines Infekt-assoziierten Exanthems, ggf. Hautbiopsie	Histologie: vakuoläre Interfacedermatitis und nekrotische Keratinozyten in der Epidermis und oberflächlich dermalem lymphozytären Infiltrat, Übergang in eine subepidermale Spaltbildung möglich, Hypergranulose	keine; Histologie nicht wegweisend, da sehr variabel	positives Nikolski II Phänomen; Hautbiopsie: subepidermale Spaltbildung mit oberflächlich dermalem eosinophilenreichem Infiltrat; Direkte Immunfluoreszenz: lineare IgG- und C3-Ablagerungen entlang der Basalmembranzone; im Serum: Antikörper gegen BP180 und/oder BP230
Spezifische Therapie	topische Glukokortikoide, wenn Befund und Symptomatik ausgeprägt, ggf. auch kurzfristig systemische Glukokortikoide (0,5 – 1,0	je nach Schweregrad und unter Nutzen-Risiko-Abwägung Fortsetzung der ICI-Therapie; Absetzen bei schweren bullösen Verläufen zum Teil	symptomatische Therapie mit pflegenden Externa; je nach Schwere und Flächenausmaß topisches und gegebenenfalls systemisches	Grad 1: hochpotente (im Gesicht schwach bis mittelpotente) topische Glukokortikoide ab Grad 2: systemisches

	klassisches makulopapulöses Arzneimittlexanthem	lichenoides Arzneimittlexanthem (lichAME) einschließlich bullöser Varianten	Radiation Recall Dermatitis	bullöses Pemphigoid
	mg/kg KG/d Methylprednisolonäquivalent)	unumgänglich; topische Glukokortikoide hoch- und mittelpotenter Wirkstoffklassen über mehrere Wochen; bei schwerem Verlauf (insb. bullösem) orale Glukokortikoide 0,5 – 1 mg/kg KG/d Methylprednisolonäquivalent, langsam ausschleichend über 4 – 6 Wochen bei fehlendem Therapieerfolg kann auch eine UV-Therapie, oder Acitretin systemisch hilfreich sein.	Glukokortikoid; (0,5 mg/kg KG/d Methylprednisolonäquivalent)	Glukokortikoid (0,5 – 1,0 mg/kg KG/d Methylprednisolonäquivalent), anschließend über 4 – 6 Wochen ausschleichen; bei unzureichender Wirksamkeit oder Rückfällen bei Dosisreduktion des Glukokortikoids frühzeitig Kombination mit Dapson, Rituximab oder intravenösen Immunglobulinen erwägen pralle Blasen steril eröffnen, Erosionen mit atraumatischen Gazen verbinden; > 30 % Blasen /Epidermisablösung Verlegung auf eine spezialisierte Brandverletztenstation; zusätzliche Gabe von

	klassisches makulopapulöses Arzneimittlexanthem	lichenoides Arzneimittlexanthem (lichAME) einschließlich bullöser Varianten	Radiation Recall Dermatitis	bullöses Pemphigoid
				intravenösen Immunglobulinen prüfen
Prognose	gut	In der Regel gut, bei bullösem Verlauf ggf. Gefahr von Sekundärkomplikationen	gut, bei bullösem Befund ggf. Gefahr von Sekundärkomplikationen	In der Regel gut; die mediane Symptombdauer liegt bei 6 Monaten; bei ausgeprägten Befunden unter längerfristig erforderlicher Immunsuppression Gefahr von Sekundärkomplikationen
Re- Exposition bzw. Weitergabe der ICI	unter Nutzen Risiko-Abwägung möglich	bei mildem Verlauf Weitergabe / Re-Exposition des auslösenden Agens unter strenger Nutzen-Risiko- Abwägung möglich, wenn keine therapeutischen Alternativen vorliegen	Je nach Ausprägung ggf. ICI- Therapie pausieren; eine erneute Bestrahlung unter ICI an anderer Lokalisation ist unter klinischer Kontrolle möglich	bei mildem Verlauf Weitergabe / Re-Exposition des auslösenden Agens unter strenger Nutzen-Risiko- Abwägung möglich, wenn keine therapeutischen Alternativen vorliegen

13.3 Gastrointestinale irAE

Immunvermittelte ICI-Nebenwirkungen, die den Gastrointestinaltrakt, die Leber und das Pankreas betreffen sind mit einer besonders hohen Morbidität verbunden und bedürfen rascher diagnostischer und therapeutischer Intervention.

13.3.1 irEnteritis

13.3.1.1 Klinisches Erscheinungsbild und Inzidenz

Die Enteritis des oberen Gastrointestinaltraktes tritt häufiger in Gesellschaft einer Kolitis auf, als isoliert an Oesophagus, Magen, Duodenum oder Ileum [2584], [2585], [2586]. Eine Stomatitis wird im [Kapitel 13.2](#) diskutiert. Die Inzidenz der irEnteritis liegt zwischen 1 und 3 %, wobei Manifestationen an Magen häufiger auftreten als am Dünndarm [2586], [2587]. Die klinische Symptomatik kann Übelkeit, Erbrechen, Dysphagie, Dyspepsie, Hämatemesis, Reflux, Diarrhoe, Obstipation, Hämatochezie sowie Fieber umfassen [2588]. Diese tritt im Median sechs Wochen nach ICI-Therapiebeginn auf [2453].

13.3.1.2 Diagnostisches Vorgehen

13.23	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Verdacht auf eine irEnteritis sollte das diagnostische Vorgehen entsprechend Tabelle 111 erfolgen.	
Level of Evidence 4	[2586], [2587], [2449] 4: Literaturquellen beziehen sich auf die in der Tabelle dargestellten diagnostischen Vorgehensweisen.	
	Starker Konsens	

Bei Verdacht auf irEnteritis mit entsprechender Symptomatik steht die Anamnese im Vordergrund. Ab einer irEnteritis $\geq$ Grad 3 ist häufig eine stationäre Aufnahme sinnvoll. Die Labordiagnostik orientieren sich entsprechend der ASCO 2021 Leitlinie an den allgemeinen Untersuchungen bei V.a. irAE (siehe [Kapitel 13.1](#) - Allgemeines Management einer ICI-Behandlung) [2449]. Bei klinischem Verdacht auf eine Grad 2 - 4 irEnteritis ist eine Oesophagoduodenoskopie (ÖGD) zur bioptischen Sicherung und Differenzialdiagnostik angezeigt. Eine CT-Schnittbildgebung des Abdomens ist bei dem Verdacht einer $\geq$ Grad 3 irEnteritis häufig hilfreich.

Tabelle 111: Diagnostisches Vorgehen bei V.a. irEnteritis

diagnostische Maßnahmen	
Anamnese	Abdominelle Symptomatik inkl. Diarrhoefrequenz Medikation Noxen (Alkohol, Nikotin)

diagnostische Maßnahmen	
Labordiagnostik	Blut: allgemeines irAE Panel (siehe Kapitel 13.1 : Allgemeines Management einer ICI-Behandlung), Hepatitis-Serologie Stuhl: Kultur, C. diff. Toxin, CMV PCR
Endoskopie	ÖGD mit Stufenbiopsien bei V.a. irEnteritis ≥ 2
Bildgebung	CT-Abdomen bei V.a. irEnteritis $\geq$ Grad 3 (zum Ausschluss Blutung, Abszessformation und/oder Perforation)
Quelle: [2449] , [2587] , [2586]	

13.3.1.3 Therapeutisches Vorgehen

13.24	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei V.a. eine irEnteritis des oberen Gastrointestinaltraktes sollte das therapeutische Vorgehen zunächst entsprechend Tabelle 112 erfolgen.	
Level of Evidence 4	[2589] , [2590] , [2449] 4: Literaturquellen beziehen sich auf die in der Tabelle dargestellten therapeutischen Vorgehensweisen.	
	Starker Konsens	

Das therapeutische Vorgehen orientiert sich am Schweregrad der Symptomatik ([Tabelle 112](#)).

Tabelle 112: Therapie der irEnteritis des oberen Gastrointestinaltraktes

Schweregrad (G)	Maßnahme
G 1	- Fortführung der ICI-Therapie grundsätzlich möglich. - Einleitung einer Therapie mit Protonenpumpenhemmer - regelmäßige klinisch-anamnestische Verlaufskontrolle - gastroenterologische Vorstellung bei Persistenz der Beschwerden zur ggf. endoskopisch/ bioptischen Abklärung.
G 2	- Pausieren der ICI-Therapie bis Reduktion auf G 1. - Therapie mit Protonenpumpenhemmer. - gastroenterologische Vorstellung zur endoskopisch/ bioptischen Abklärung (ÖGD mit Stufenbiopsien) - Einleitung einer Therapie mit Glukokortikoiden in einer Äquivalenzdosis von Prednison 1 mg/kg KG/d bis

Schweregrad (G)	Maßnahme
	Symptomreduktion auf G 1, dann innerhalb von 4 - 6 Wochen reduzieren und absetzen. bei Persistenz G 2 > 72 h trotz Glukokortikoidtherapie, Erwägung der Hinzunahme einer Zweitlinientherapie zum Glukokortikoid z.B. Infliximab oder Vedolizumab (siehe Tabelle 102).
G 3	- Vorgehen wie bei G 2 mit folgender Anpassung: - Glukokortikoide in einer Äquivalenzdosis von Prednison 1 - 2 mg/kg KG/d bis Symptomreduktion auf $\leq$ G 1, dann innerhalb von 4 - 6 Wochen reduzieren und absetzen. Wenn möglich zumindest initial intravenöse Gabe von Methylprednisolon. - frühzeitige Ergänzung von Infliximab oder Vedolizumab, wenn endoskopische Hochrisiko-Befunde bei der initialen Endoskopie vorliegen oder wenn kein ausreichendes Ansprechen auf Glukokortikoide innerhalb von 72 Stunden - stationäre Aufnahme von Patient*innen mit Dehydratation oder Elektrolytverschiebungen - erneute Endoskopie bei therapierefraktärer Symptomatik - in der Regel ist die Beendigung einer CTLA4-ICI notwendig
G 4	Vorgehen wie bei G 3 mit folgender Anpassung: - in der Regel ist eine dauerhafte Beendigung jeglicher ICI und eine stationäre Aufnahme nötig - Gabe von Methylprednisolon in einer Dosierung von 2 mg/kg KG/d oder Äquivalenzdosis anderer Glukokortikoide bis $\leq$ G 1, dann innerhalb von 4 - 6 Wochen reduzieren und absetzen.
Quellen: [2449] , [2590] , [2591]	

Steroidrefraktäre irEnteritis

Für das therapeutische Vorgehen bei steroidrefraktärer irEnteritis des oberen GI-Traktes liegen keine gesonderten Untersuchungen vor. Das therapeutische Vorgehen orientiert sich an den Empfehlungen der steroidrefraktären irAE (siehe [Tabelle 102](#)).

13.3.2 irKolitis

13.3.2.1 Klinisches Erscheinungsbild und Inzidenz

Kolitis gehört zu den häufigsten irAE und tritt im Median sechs Wochen nach Beginn der ICI-Therapie auf [\[435\]](#), [\[2453\]](#). Typische klinische Symptome der irKolitis umfassen abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Durchfall, Blut und Schleimhautfetzen im Stuhl sowie Fieber. Die Häufigkeit der irKolitis liegt zwischen 8 % und 27 % und Diarrhoen werden bei bis zu 54 % der Patient*innen berichtet [\[2592\]](#). Die Inzidenz der irKolitis ist besonders hoch bei Patient*innen, die anti-CTLA4-Antikörper als Monotherapie oder in Kombination mit Anti-PD1-Antikörpern erhalten [\[2592\]](#), [\[2593\]](#). Bei einer Anti-PD1-Monotherapie wird Diarrhoe bei 19 % der Patient*innen angegeben

[2593]. Eine Perforation des Kolons ist selten und wird bei 1 % aller irKolitis Fälle berichtet [2522], [2594].

13.3.2.2 Diagnostisches Vorgehen

13.25	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Verdacht auf eine irKolitis sollte das diagnostische Vorgehen entsprechend Tabelle 113 erfolgen.	
Level of Evidence 4	[2595], [2596], [2511], [2449] 4: Literaturquellen beziehen sich auf die in der Tabelle dargestellten diagnostischen Vorgehensweisen.	
	Starker Konsens	

Am Beginn der Diagnostik bei V.a. irKolitis steht die Anamnese mit gezielten Fragen nach Medikationen, die das intestinale Mikrobiom verändern wie z.B. Antibiotika, PPIs oder Probiotika. Bei Verdacht auf irKolitis $\geq$ Grad 3 wird eine stationäre Aufnahme zur weiteren Abklärung und Überwachung empfohlen. Laboruntersuchungen orientieren sich an den allgemeinen Untersuchungen bei V.a. irAE (siehe [Kapitel 13.1](#): Allgemeines Management einer ICI-Behandlung) entsprechend der ASCO-Leitlinie [2449]. Stuhluntersuchung helfen Differenzialdiagnosen wie C. diff Toxin oder Cytomegalievirus (CMV) abzuklären ([Tabelle 113](#)) und insbesondere bei Patient*innen, die im Verlauf Infliximab oder Vedolizumab benötigen, aktive Infektionen auszuschließen. Zur Beurteilung der Entzündungsaktivität und als Verlaufsmarker werden Calprotectin oder Lactoferrin im Stuhl herangezogen [248], [2449]. Eine Bildgebung mit CT-Abdomen ist sinnvoll, wenn eine schwere irKolitis besteht ($\geq$ Grad 3). Bei klinischem Verdacht auf eine Grad 2 - 4 irKolitis ist meist eine Koloskopie inkl. Biopsieentnahme indiziert. Es gibt Hinweise darauf, dass der Nachweis von Ulzerationen im Kolon das Risiko für eine Kortison-refraktäre Erkrankung voraussagen [2514]. Eine erneute Koloskopie hilft, eine Remission nachzuweisen und die Entscheidung über eine Weiterführung der Immuntherapie zu erleichtern [2596], [2514].

Tabelle 113: Diagnostisches Vorgehen bei V.a. irKolitis

diagnostische Maßnahmen	
Anamnese	abdominelle Symptomatik inkl. Diarrhoefrequenz Medikation (z.B. Antibiotika, Probiotika oder andere Mikrobiom-beeinflussende Substanzen) Noxen (Alkohol, Nikotin)
Labordiagnostik	Blut: allgemeines irAE Panel (siehe Kapitel 13.1), Hepatitis-Serologie Stuhl: Kultur, C. diff Toxin, CMV PCR, Calprotectin, Lactoferrin

diagnostische Maßnahmen	
Endoskopie	Koloskopie mit Stufenbiopsien bei V.a. irKolitis $\geq$ 2
Bildgebung	CT-Abdomen bei V.a. irKolitis $\geq$ 3 (zum Ausschluss Blutung, Abszessformation und/oder Perforation)
Quellen: [2449], [2596], [2511], [2595]	

13.3.2.3 Therapeutisches Vorgehen

13.26	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei einer irKolitis sollte das therapeutische Vorgehen zunächst entsprechend der Tabelle 114 erfolgen.	
Level of Evidence 3	[2511], [2597], [2589], [2449] 3: Literaturquellen beziehen sich auf die in der Tabelle dargestellten therapeutischen Vorgehensweisen.	
	Starker Konsens	

Das therapeutische Vorgehen bei irKolitis orientiert sich am Schweregrad der Diarrhoe-Symptomatik ([Tabelle 114](#)).

Tabelle 114: Therapie der irKolitis abhängig vom Schweregrad

Schweregrad (G)	Maßnahmen
G 1	- Fortsetzung ICI-Therapie; alternativ kurzfristige Pausierung und Fortführung, wenn die Kolitis bei Grad 1 bleibt oder sistiert - Supportiv-Therapie mit Loperamid, wenn infektiöse Ursachen ausgeschlossen wurden und nur Diarrhoe ohne weitere Kolitis Zeichen vorliegt; engmaschige klinisch-anamnestische Kontrolle bezüglich Dehydratation und Nahrungsaufnahme - Hinzuziehen der Gastroenterologie bei prolongiertem Verlauf und gegebenenfalls endoskopische Abklärung mit Biopsien zur histologischen Sicherung der Kolitis auch bei G 1
G 2	wie G 1 mit folgenden Anpassungen: - Pausieren der ICI-Therapie bis wieder G 1 erreicht wurde - endoskopische Abklärung mit Sigmoidoskopie oder Koloskopie inkl. Biopsieentnahme zur histologischen Sicherung und Ausschluss von Differenzialdiagnosen

Schweregrad (G)	Maßnahmen
	• Prednison in einer Dosierung von 1 mg/kg KG/d oder Äquivalenzdosis anderer Glukokortikoide bis Besserung auf $\leq$ G 1, dann Glukokortikoid innerhalb von 4 - 6 Wochen reduzieren und absetzen • wenn keine Reduktion des Schweregrads nach 72 Stunden Therapie erreicht wurde, Ergänzung um Zweitlinientherapie; vorzugsweise mit Anti-TNF (Infliximab) oder Anti-Integrin (Vedolizumab) Antikörper (siehe Tabelle 102) • bei Besserung der Kolitis auf $\leq$ G 1 mit Einsatz einer Zweitlinientherapie (Biologicals) raschere Reduktion der Glukokortikoide prüfen • mögliche Fortführung der ICI-Therapie prüfen, wenn die Symptome auf $\leq$ G 1 rückläufig sind und Glukokortikoide beendet ($\leq$ 10 mg Prednisonäquivalent/d) sind. Calprotectin unter 116 mg/g im Stuhl ist ein Surrogat Parameter für eine histologische Remission [2597] • Der Wiederbeginn mit Anti-PD1-ICI ist mit einem niedrigeren Risiko des irKolitis-Rezidivs assoziiert als Anti-CTLA4-Antikörper Behandlung. Nach Erholung erneute Anti-CTLA4 ICI-Behandlung nur Einzelfällen erwägen, insbesondere, wenn die Tumorerkrankung bisher nicht ausreichend angesprochen hat.
G 3	wie G 2 mit folgenden Anpassungen: • wenn möglich intravenöse Gabe von Methylprednisolon, insbesondere wenn begleitend eine Entzündung des oberen GI-Traktes vorliegt • frühzeitige Evaluation einer Ergänzung von Infliximab oder Vedolizumab bei endoskopischen Hochrisiko-Befunden oder wenn keine Besserung auf $\leq$ G 2 mit Glukokortikoiden innerhalb von 72 Stunden erreicht wird • stationäre Aufnahme bei Dehydratation oder Elektrolytverschiebungen • erneute Endoskopie bei ausbleibender Besserung In der Regel ist die Beendigung einer CTLA4-ICI notwendig
G 4	wie G 3 mit folgenden Anpassungen: • in der Regel ist eine dauerhafte Beendigung jeglicher ICI und eine stationäre Aufnahme nötig • Methylprednisolon in einer Dosierung von 2 mg/kg KG/d oder Äquivalenzdosis anderer Glukokortikoide bis Besserung auf $\leq$ G 1, dann innerhalb von 4 - 6 Wochen reduzieren und absetzen • frühzeitige Ergänzung von Infliximab oder Vedolizumab, wenn kein ausreichendes Ansprechen auf Glukokortikoide (keine

Schweregrad (G)	Maßnahmen
	Besserung auf $\leq$ G 2) innerhalb von 72 Stunden erreicht werden kann
Quellen: [2449], [2591], [2511], [2597]	

Steroidrefraktäre irKolitis

Zur Therapie der irKolitis, die unzureichend auf Glukokortikoide anspricht, erscheinen basieren auf retrospektiven Fallserien und kleinen Studien, die in [Tabelle 102](#) aufgeführten Ansätze sinnvoll. Unzureichendes Ansprechen ist meist definiert als Progress oder ausbleibendes Ansprechen (= Besserung auf niedrigeren Schweregrad) innerhalb von 72 Stunden bei einer Prednison Dosis von mindestens 1 mg/kg KG/d. Nach einer initialen Ergänzung der Glukokortikoidtherapie um MMF werden international häufig TNF-Antagonisten (Infliximab oder Adalimumab) eingesetzt. Unter TNF-Antagonisten sind gehäuft Infektionen beobachtet worden, sodass eine Bestimmung von CMV-Kopien im Blut beziehungsweise auch in der Biopsie vor Therapieeinleitung sinnvoll ist. Bei steroidrefraktärer irKolitis $\leq$ Grad 2 ist die Fortführung der Therapie bei Ansprechen der Zweitlinientherapie und Rückgang auf $\leq$ Grad 1 möglich, bei $\geq$ Grad 3 ist die Fortführung der ICI-Therapie bei erhöhtem Risiko einer erneuten irKolitis nur nach individueller Nutzen-Risikoabwägung denkbar.

13.3.3 irHepatitis

13.3.3.1 Klinisches Erscheinungsbild und Inzidenz

Eine Hepatotoxizität ist eine häufige Nebenwirkung einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren, insbesondere bei Kombination mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) oder Zytostatika. Bei einer ICI-Monotherapie tritt eine irHepatitis jeglichen Grades bei bis zu 10 % der Patient*innen auf, bei Kombinationsbehandlung mit Ipilimumab und Nivolumab bzw. Kombination von ICI und TKIs bei bis zu 30 % auf, bei etwa 15 % der Patient*innen tritt eine irHepatitis $\geq$ Grad 3 auf. Ein Leberwertanstieg zeigt sich überwiegend innerhalb der ersten 6 – 12 Wochen nach ICI-Behandlungsbeginn. Die irHepatitis äußert sich in der Regel als eine asymptomatische Transaminasenerhöhung. In seltenen Fällen kann es jedoch zu einem Leberversagen führen. Bei vorbestehender Lebererkrankung ist die Rate an irHepatitis höher als ohne Lebererkrankung.

13.3.3.2 Diagnostisches Vorgehen

13.27	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Verdacht auf eine irHepatitis sollte das diagnostische Vorgehen entsprechend Tabelle 115 erfolgen.	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

Da eine irHepatitis häufig ohne Symptome einhergeht, ist eine regelmäßige Transaminasenkontrolle unter einer ICI-Behandlung zwingend erforderlich (siehe [Kapitel 13.1.1.2: Monitoring im Verlauf einer ICI-Behandlung](#)). Bei V.a. irHepatitis orientiert sich das diagnostische Vorgehen an der [Tabelle 115](#) und zielt darauf ab, andere Ursachen der Transaminasenerhöhung auszuschließen (z. B. virale Hepatiden durch z.B. HCV, HBV, CMV und EBV, Medikamententoxizität, Progression einer Lebermetastasierung, Alkohol u.a.).

Tabelle 115: Diagnostisches Vorgehen bei V.a. irHepatitis

diagnostische Maßnahmen	
Anamnese	Medikation & Noxen (z.B. Alkohol)
Labordiagnostik	Blut: allgemeines irAE Panel (siehe Kapitel 13.1), ergänzt um γ GT und Syntheseparameter (INR, Albumin) Virologie: Hepatitis-Serologie, CMV, EBV ggf. weiterführende Abklärung z.B. bzgl. Autoimmun-Hepatitis (ANA, ASMA, ANCA), Eisenstatus
Biopsie	Leberbiopsie bei V.a. irHepatitis ≥ 3 oder Glukokortikoidrefraktarität
Bildgebung	Sonographie: Beurteilung Leberparenchym, Ausschluss Cholestase ggf. CT- oder MRT-Abdomen zum Ausschluss einer progredienten Grunderkrankung

Entscheidend ist das Monitoring zur frühzeitigen Diagnosestellung und ggf. Einleitung therapeutischer Maßnahmen ([Tabelle 116](#)) inkl. Therapieunterbrechung, um so eine fulminante irHepatitis bis hin zum Leberversagen zu vermeiden. Eine Leberbiopsie ist bei unklarer Ursache, höhergradiger irHepatitis bzw. bei persistierender oder refraktärer Hepatitis zur weiteren diagnostischen Abklärung sinnvoll.

13.3.3.3 Therapie

13.28	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Verdacht auf eine irHepatitis sollte das therapeutische Vorgehen entsprechend Tabelle 116 erfolgen.	
Level of Evidence 4	[2598], [2599] 4: Literaturquellen beziehen sich auf die in der Tabelle dargestellten therapeutischen Vorgehensweisen.	
	Starker Konsens	

Tabelle 116: Therapie der irHepatitis

Schweregrad (G)	Maßnahmen
G 1	- Fortführung der ICI-Therapie unter engmaschigen Kontrollen - Ausschluss anderer Ursachen einer Leberwert-Erhöhung
G 2	- Pausierung der ICI-Therapie ebenso wie potenziell hepatotoxischer Substanzen - bei ausbleibender Spontanbesserung innerhalb von 5 Tagen, Therapie mit Prednison (0,5 - 1 mg/kg KG/d) - bei ausbleibender Verbesserung nach 3 Tagen zusätzliche Therapie mit Mycophenolat Mofetil (MMF) - bei Besserung auf $\leq$ Grad 1 schrittweise Dosis-Reduktion der Glukokortikoidtherapie über mindestens 1 Monat - Fortführung der ICI-Therapie ab einer Glukokortikoiddosis $\leq$ 10 mg/d in der Regel möglich
G 3	wie G 2 mit folgenden Ergänzungen: - Behandlung mit Methylprednisolon 1 - 2 mg/kg KG/d - bei refraktärem Verlauf (keine Besserung auf $\leq$ G 2 innerhalb 72 h) zusätzliche Therapie mit MMF oder Azathioprin - engmaschige, idealerweise tägliche, Laborwertkontrollen, stationäre Aufnahme evaluieren. - bei fehlender Verbesserung frühzeitige hepatologische Vorstellung und Durchführung einer Leberbiopsie zum Ausschluss anderer Ursachen - bei Besserung auf $\leq$ Grad 1 schrittweise Dosis-Reduktion der Glukokortikoidtherapie über mindestens 4 - 6 Wochen - Fortführung der ICI-Therapie ab einer Glukokortikoiddosis $\leq$ 10 mg/d auf Einzelfallbasis evaluieren
G 4	entsprechend Grad 3 mit folgender Anpassung: initiale Behandlung mit Methylprednisolon 2 mg/kg KG/d

Schweregrad (G)	Maßnahmen
	in der Regel ist eine dauerhafte Beendigung der ICI-Behandlung notwendig
Quellen: [2598] , [2599]	

Bei höhergradigen Lebertoxizitäten ($\geq$ Grad 3) erfolgt zunächst eine Pausierung der ICI-Therapie und Beginn einer Glukokortikoidtherapie (1 - 2 mg Prednison/kg KG/d). Bei seltenem, steroidrefraktärem Verlauf erfolgt eine zusätzliche Immunsuppression mit Mycophenolat Mofetil (MMF, 1.000 - 2.000 mg verteilt auf zwei Tagesdosen) sowie eine weitere diagnostische Abklärung mittels Leberbiopsie. Eine Behandlung mit Infliximab ist aufgrund einer relevanten Lebertoxizität einer TNF- α -Blockade bei irHepatitis nicht sinnvoll. Mit dieser Einschränkung bieten in individueller Nutzen-Risikoabwägung die in [Tabelle 102](#) zusammengefassten Zweitlinientherapien auch bei der irHepatitis Behandlungsoptionen.

13.3.4 Lipase-Erhöhung

Bis zu 13 % der Patient*innen entwickeln unter einer ICI-Monotherapie eine Erhöhung ($\geq$ Grad 2) der Lipase und bei etwa 2 % dieser Patient*innen wird ein kausaler Zusammenhang vermutet [\[2600\]](#). Bei einer dualen ICI mit inkl. Anti-CTLA4 trat bei bis zu 27 % der Patient*innen eine Lipase Erhöhung $\geq$ Grad 3 ($> 2 \times \text{ULN}$) auf. In den allermeisten Fällen waren die Patient*innen beschwerdefrei und zeigten in der bildgebenden Diagnostik kein Korrelat für eine akute Pankreatitis. In einer retrospektiven Fallserie zeigte sich bei 21 von 909 eine immunvermittelte Lipase Erhöhung ($\geq$ Grad 2) mit einem medianen Höchstwert von 287 U/l nach einer medianen Behandlungsdauer von 2,8 Monaten. Bei nur drei dieser Patient*innen wurde aufgrund von gleichzeitigen abdominalen Schmerzen bzw. bildgebenden Veränderungen eine akute irPankreatitis diagnostiziert und die ICI-Behandlung beendet. Von 21 Patient*innen setzten 15 die Behandlung trotz der Lipase-Erhöhung fort. Im medianen Verlauf von über sieben Monaten trat bei keinem dieser 15 Patient*innen eine irPankreatitis oder ein Diabetes auf [\[2600\]](#). Eine Fortführung der ICI-Therapie erscheint deshalb bei einer Lipase-Erhöhung jeglichen Grades ohne klinische und/oder radiologische Zeichen einer irPankreatitis möglich. Beim Auftreten klinischer Symptome einer Pankreatitis erscheint es sinnvoll, zunächst die Immuncheckpoint-Therapie zu pausieren und je nach kurzfristigem Verlauf und weiteren Befunden eine Glukokortikoidtherapie analog der allgemeinen therapeutischen Empfehlungen ([Kapitel 13.1](#)) zu initiieren.

13.4 irPneumonitis

13.4.1 Klinisches Erscheinungsbild

Reizhusten, erstmalig auftretende oder auch zunehmende Belastungsdyspnoe, subfebrile Temperaturen und inspiratorisches Knisterrasseln sind typische, jedoch keine spezifischen Symptome der irPneumonitis, die sich typischerweise in den ersten drei Monaten einer ICI-Therapie entwickeln. Vereinzelt treten irPneumonitiden aber auch im späten Verlauf einer ICI-Therapie auf. Ein früherer Beginn der Symptomatik tritt häufig bei ICI-basierten Kombinationen auf und kann mit einem komplizierten Verlauf einhergehen [2601].

13.4.2 Inzidenz

Pneumonitiden sind häufig auftretende (1 - 10 von 100 Behandelten) irAE. In klinischen Studien traten irPneumonitiden bei ca. 3 % der Patient*innen mit verschiedenen malignen Erkrankungen unter Behandlung mit PD1- oder PD-L1-Inhibitoren auf [2602]. Im Behandlungsalltag wird jedoch von einer Häufigkeit von etwa 5 - 10 % ausgegangen und bei Patient*innen mit Lungenkarzinomen sogar von bis zu 20 % [2601].

Etwa 25 % der irPneumonitiden nehmen einen schwergradigen Verlauf ($\geq$ Grad 3), die Mortalität liegt bei 10 - 20 % [2603], [2602]. Etwa 30 % der irPneumonitiden verlaufen asymptomatisch und werden nur durch radiologische Untersuchungen festgestellt (Grad 1).

13.4.3 Risikofaktoren

Das Risiko für das Auftreten einer irPneumonitis ist bei PD1-Inhibitoren am höchsten, gefolgt von dem bei PD-L1- und am niedrigsten bei CTLA4-Inhibitoren [2604], [2605], [2606]. Eine Kombinationstherapie mit ≥ 2 ICI erhöht das Risiko einer irPneumonitis ungefähr 4-fach [2606].

Es gibt Anhaltspunkte, dass ein Alter über 65 Jahre, verminderte körperliche Leistungsfähigkeit (ECOG ≥ 2), interstitielle Lungenerkrankungen, sowie eine therapeutische Anwendung inhalativer Glukokortikoide unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer irPneumonitis sind [2601], [2607], [2608], [2609]. Nach jetzigem Kenntnisstand erhöht eine vorangegangene oder gleichzeitige pulmonale Strahlentherapie das Risiko für eine irPneumonitis allenfalls geringgradig und stellt daher keine Kontraindikation für die Durchführung einer ICI-Therapie dar [2610], [2611], [2612].

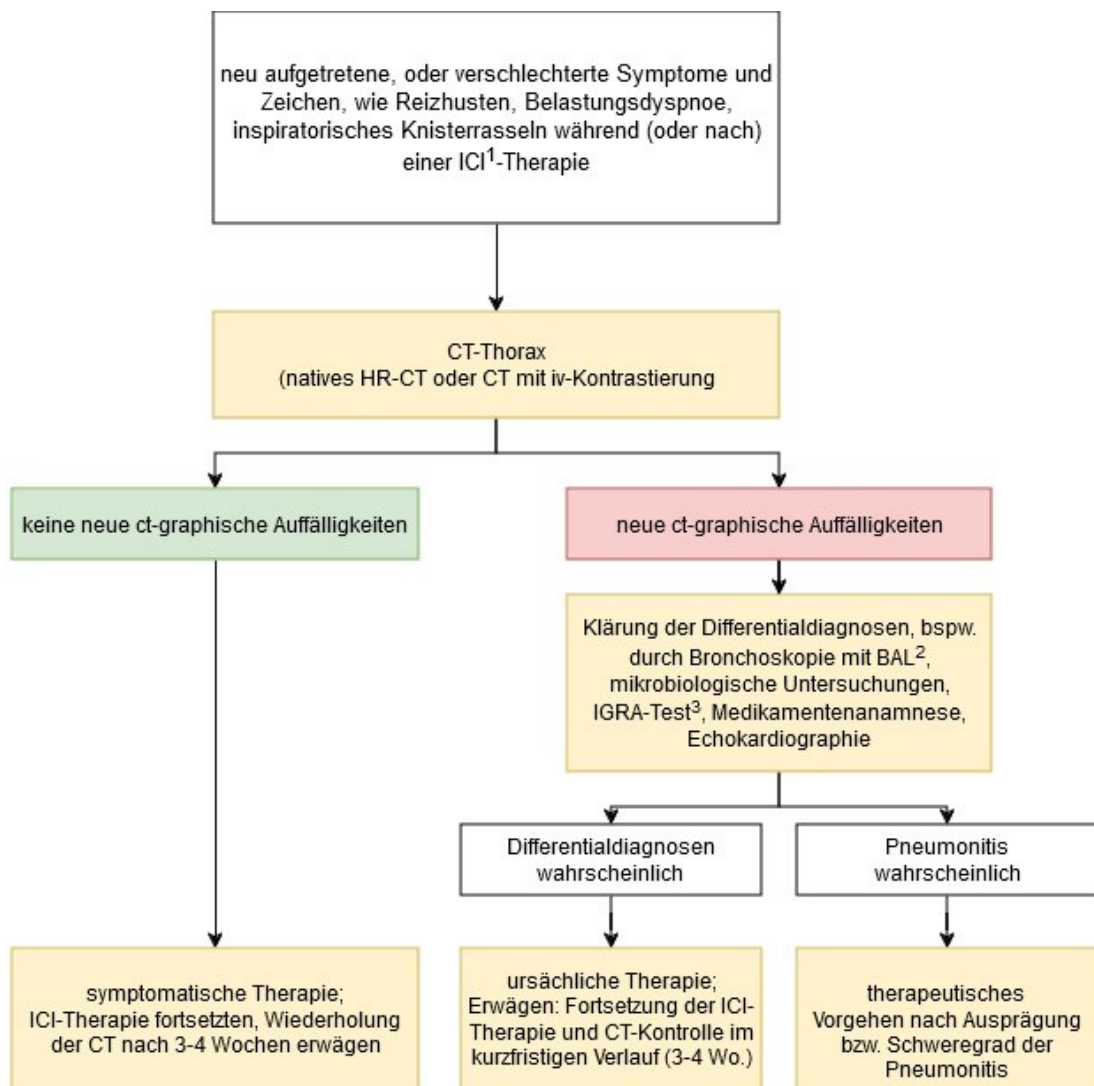
13.4.4 Diagnostik

13.29	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei dem Verdacht auf eine irPneumonitis sollte sich das diagnostische Vorgehen an dem in der Abbildung 12 skizzierten orientieren.	
Level of Evidence 4	[2613] , [2614] , [2615] 4: Literaturquellen beziehen sich auf die in der Abbildung dargestellten diagnostischen Vorgehensweisen.	
	Starker Konsens	

Der wichtigste Schritt mit Blick auf die zunächst recht unspezifischen Symptome ist der Einbezug der irPneumonitis in differenzialdiagnostische Überlegungen.

An zentraler Stelle im diagnostischen Vorgehen (siehe [Abbildung 12](#)) steht dabei eine CT der Lunge, entweder als HRCT in tiefer Inspiration, oder, falls differenzialdiagnostisch eine pulmonale Progredienz der Tumorerkrankung erwogen wird, als CT mit i.v.-Kontrastierung.

Die CT-graphischen Befunde von irPneumonitiden entsprechen in der Regel typischen radiologischen Mustern, die mit der klinischen Ausprägung korrelieren, jedoch nicht spezifisch sind. Die Muster finden sich auch bei interstitiellen und granulomatösen Lungenerkrankungen [\[2616\]](#), [\[2603\]](#).



¹ Immuncheckpoint-Inhibitor, ² bronchoalveoläre Lavage, ³ Interferon-Gamma-Release-Assay (bspw. Quantiferon® -Test)

Abbildung 12: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf irPneumonitis

Quellen: [\[2613\]](#), [\[2614\]](#), [\[2615\]](#)

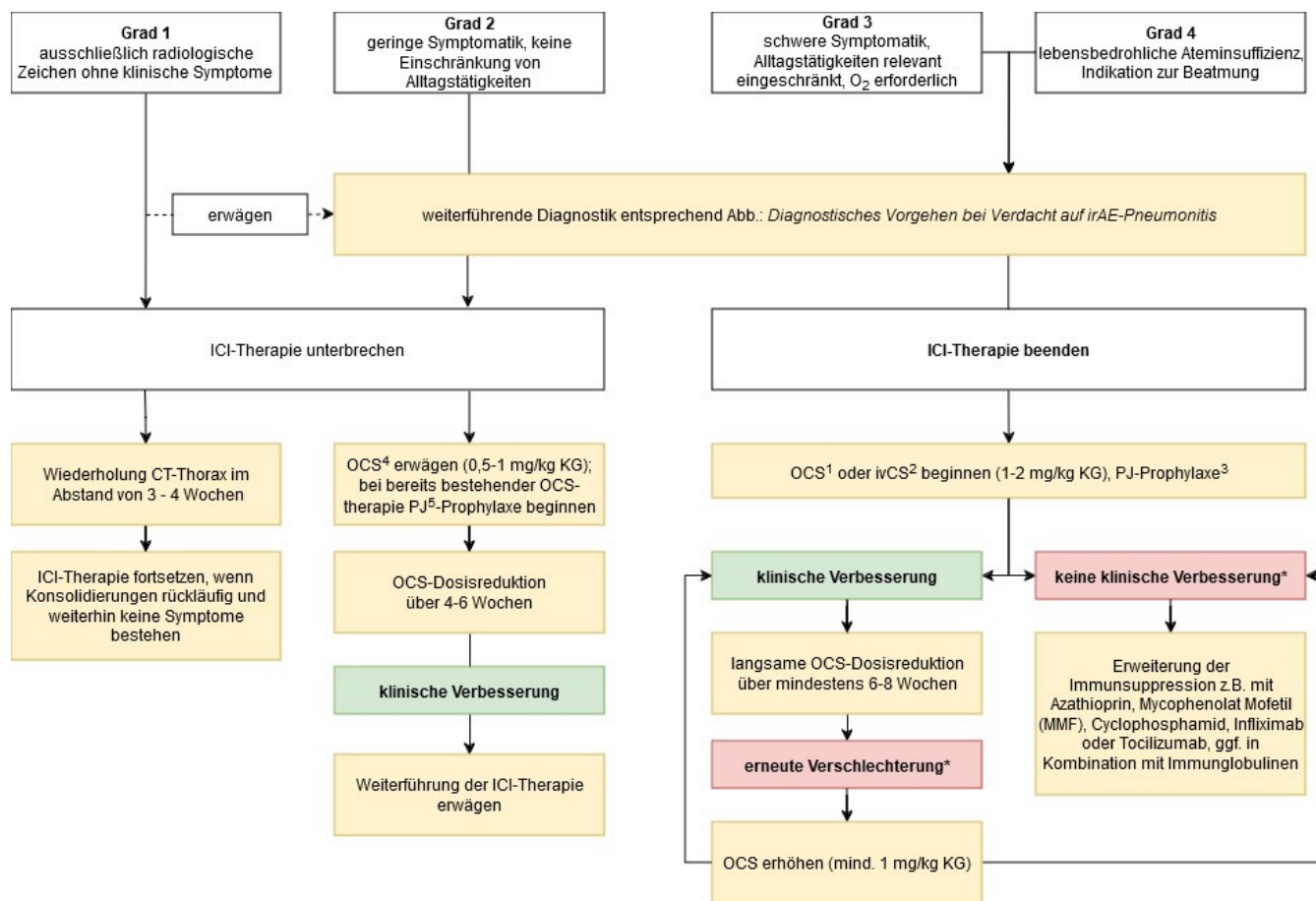
13.4.5 Therapie

13.30	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Vorliegen einer irPneumonitis sollte sich die Therapie an dem Algorithmus in der Abbildung 13 orientieren. Bei höhergradiger Ausprägung (Grad 3/4) sollte das diagnostische und therapeutische Vorgehen in der Verantwortung eines multidisziplinären pneumologisch-qualifizierten Teams liegen.	
Level of Evidence 4	[2613] , [2617] , [2618] , [2619] , [2620] , [2621] 4: Literaturquellen beziehen sich auf die in der Abbildung dargestellten therapeutischen Vorgehensweisen.	
	Starker Konsens	

Die [Abbildung 13](#) zeigt ein Vorgehen, das sich an der Schwere der Symptomatik und den Flusschart-basierten Empfehlungen der MASCC orientiert [\[2622\]](#) und weitestgehend den Empfehlungen der ASCO 2021 [\[2449\]](#) und ESMO 2022 [\[2450\]](#) Leitlinien entspricht. Dabei erfordert eine leicht bis mittelgradige Ausprägung der Symptome ($\leq$ Grad 2) zunächst nur die Unterbrechung der ICI-Therapie, wohingegen diese bei einem schwergradigen Verlauf ($\geq$ Grad 3, Glukokortikoidrefraktarität) in der Regel dauerhaft beendet werden muss. Eine Sauerstoffsättigung in Ruhe von $\text{SpO}_2 \leq 92\%$ bzw. ein $\text{PaO}_2 \leq 55\text{mmHg}$ sind dabei bereits Kriterien für die Einstufung der irPneumonitis als Grad 3.

Wird bei einer höhergradigen irPneumonitis (CTCAE Grad 3/4) die Dosis der Glukokortikoide in weniger als fünf Wochen reduziert bzw. diese zu früh ganz ausgeschlichen, ist das Risiko für eine Verschlechterung der Symptomatik und für einen komplizierten Verlauf hoch. Auch nach einer Therapiedauer von 6 - 8 Wochen ist noch bei etwa 30 % mit erneuten Zeichen und Beschwerden und der Notwendigkeit einer Wiederaufnahme der oralen Glukokortikoidtherapie zu rechnen [\[2529\]](#). Falls eine Glukokortikoidtherapie nicht innerhalb von 48 - 72 Stunden zu einer Besserung führen, ist die irPneumonitis als „steroidrefraktär“ zu betrachten. Dies tritt bei etwa 10 % der $\geq$ Grad 3 irPneumonitiden auf [\[2623\]](#). Für die in dieser Situation empfohlenen immunsuppressiven Therapieansätze gibt es bisher nur Kenntnisse aus Fallberichten und kleinen Fallserien. Bei ihrem Einsatz ist der erhoffte individuelle Nutzen mit dem Risiko für das Auftreten opportunistischer Infektionen und pulmonaler Toxizitäten abzuwägen.

Grundsätzlich ist eine Orientierung an der [Tabelle 102](#) mit Empfehlungen zur Behandlung der steroidrefraktären irAE denkbar.



¹OCS: orale Glukokortikoide, ²ivCS: intravenöse Glukokortikoide, ³PJ: Pneumocystis jirovecii
*histopathologische Abklärung durch BAL +/- Biopsie erwägen

Abbildung 13: Therapeutisches Vorgehen bei irPneumonitis

Quellen: [2613], [2618], [2617], [2621], [2620], [2619]

13.5 Endokrine irAE

13.5.1 Häufigkeit und klinische Zeichen endokriner irAE

Endokrine irAE können grundsätzlich alle endokrinen Organe betreffen. Eine systematische Erfassung der Häufigkeiten wird durch unspezifische, sich zum Teil überlappende Symptome und inhomogene diagnostische Kriterien erschwert. Die häufigsten endokrinen irAE stellen primäre Hyper- und Hypothyreose sowie Hypophysitis (mit einer Inzidenz von bis zu 10 % unter ICI-Monotherapie) dar, wohingegen die primäre Nebennierenrindeninsuffizienz und Diabetes mellitus etwas seltener sind (Inzidenz bis zu 5 % unter ICI-Monotherapie) [2624], [2625], [2626]. Bei ICI-basierten Kombinationstherapien werden bis zu doppelt so hohe Inzidenzen endokrinologischer Nebenwirkungen berichtet [2626].

Da endokrine irAE auch viele Monate nach ICI-Beendigung auftreten können, ist auch bei abgeschlossener ICI-Behandlung ein hohes Maß an Aufmerksamkeit der Behandelnden für diese Nebenwirkungen notwendig.

Aufgrund der unspezifischen Beschwerden insbesondere von Hypothyreose und Hypophyseninsuffizienz sind regelmäßige Laborkontrollen (siehe [Tabelle 99](#)) als Routinediagnostik erforderlich, um durch klinische Beurteilung nicht hinreichend sensitiv erkannte, potenziell lebensbedrohliche, aber behandelbare endokrine Nebenwirkungen rechtzeitig zu erkennen.

13.5.1.1 irThyreoiditis

Schilddrüsenfunktionsstörungen treten häufiger unter einer Anti-PD1/-PD-L1-ICI als unter einer CTLA4-gerichteten Therapie auf. Dabei sind sowohl die Induktion einer Hypothyreose und Hyperthyreose als auch das Auftreten einer schmerzlosen Thyreoiditis beschrieben. In der Mehrzahl der Fälle (> 90 %) liegt eine klinisch geringgradige (Grad ≤ 2) asymptomatische- bis oligosymptomatische Störung der Schilddrüsenfunktion vor.

13.5.1.2 irHypophysitis

Die irHypophysitis verursacht unspezifische Beschwerden wie Abgeschlagenheit und Müdigkeit. Nur in etwa der Hälfte der Fälle treten Kopfschmerzen auf. Die Hypophysitis ist bedeutsam, da sie aufgrund der Störung der Hypophysen-Nebennierenachse zu einer lebensgefährlichen Nebennierenkrise führen kann.

Die Differenzierung von z.B. tumorbedingten Symptomen (Sella-Metastase, Tumorprogress) kann schwierig sein.

13.5.1.3 irNebenniereninsuffizienz

Die primäre Nebennierenrindeninsuffizienz ist seltener als die sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz bei Hypophysitis.

13.5.1.4 irDiabetes mellitus

Die Prävalenz eines autoimmunen Diabetes mellitus (irDM) unter ICI-Therapie liegt bei ≤ 2 %. Bestimmte humane Leukozyten-Antigen (HLA)-Genotypen wie HLA-DR4 scheinen die Anfälligkeit für dieses irAE zu erhöhen.

Das mediane Auftreten eines irDM liegt nach 4,5 Zyklen einer Anti-PD(L)1-Monotherapie, bei der Anti-PD(L)1 und Anti-CTLA4-Kombinationstherapie früher (median 2,7 Zyklen). Insgesamt ist der Zeitraum jedoch variabel und ein irDM kann bereits nach der ersten ICI-Gabe, aber auch erst nach vielen Monaten auftreten [2449].

Die irDM Erstmanifestation kann asymptomatisch oder symptomatisch (Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsverlust, Polyurie oder Polydipsie) sein und fulminant mit diabetischer Ketoazidose (DKA, 50 – 86 %) einhergehen. Klinisch sind bei der DKA sich rasch und ausgeprägt entwickelnde Symptome der Hyperglykämie und Azidose mit Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust und Übelkeit charakteristisch.

Eine Einteilung des Schweregrades des irDM ist sinnvoll, ein Vorschlag hierzu findet sich in der folgenden [Tabelle 117](#).

Tabelle 117: Schweregrade des irDiabetes

Gradeinteilung (G)	Symptomatik
G 1	asymptomatisch oder leichte Symptome; T2DM mit Nüchtern glukosewert > OGR bis 160 mg/dl (> OGR bis 8,9 mmol/l). Keine Hinweise auf irDM wie Ketoazidose oder Labornachweis einer Autoimmunität der Bauchspeicheldrüse
G 2	mäßige Symptome, in der Lage, Aktivitäten des täglichen Lebens durchzuführen; T2DM mit Nüchtern glukosewert > 160 bis 250 mg/dl (> 8,9 bis 13,9 mmol/l). Keine Ketoazidose oder metabolische keine Ketoazidose oder Stoffwechselstörungen, aber andere Hinweise auf irDM bei jedem Glukosewert.
G 3-4	schwere Symptome, medizinisch signifikante oder lebensbedrohliche Folgen, Unfähigkeit zur Ausführung von Aktivitäten des täglichen Lebens; G 3: > 250 bis 500 mg/dl (> 13,9 bis 27,8 mmol/l); G4: > 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l). Ketoazidose oder andere Stoffwechselanomalien
Abkürzungen: OGR: obere Grenze des Referenzbereichs T2DM: Typ 2 Diabetes mellitus	
Quelle: [2449]	

13.5.1.5

Andere endokrine irAE

Die Inzidenz des primären irHypogonadismus wird wahrscheinlich unterschätzt bzw. nicht ausreichend berichtet. Ein primärer irHypogonadismus ist jedoch eine zunehmend wichtige Entität bei (neo)adjuvanter ICI-Behandlung in kurativer Intention und langfristigem Überleben. Während ein Hypogonadismus in den meisten Fällen sekundär in Folge einer Hypophysitis auftritt, ist auch eine primäre Orchitis beschrieben. Ebenfalls berichtet sind ein irHypoparathyreoidismus sowie ein Diabetes insipidus centralis.

13.5.2 Diagnostik und Therapie von endokrinen irAE

13.31	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Die Entscheidungen über die diagnostischen Schritte und die einzuleitenden Therapiemaßnahmen sollten interdisziplinär unter Beteiligung der onkologisch Verantwortlichen und den endokrinologischen Fachkolleg*innen erfolgen.	
	Starker Konsens	

13.5.2.1 irThyreoiditis

13.5.2.1.1 Diagnostik

13.32	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei der differenzialdiagnostischen Einordnung endokrinologischer Symptome von Patient*innen unter ICI-Therapie mit Verdacht auf irThyreoiditis sollten die in der Tabelle 118 dargestellten Maßnahmen angewandt werden.	
Level of Evidence 4	[870] , [2627] , [2628] , [2629] , [2630] , [2631] , [2632] , [2633] , [2634] , [2626] , [2635] , [2636] , [2637] , [2638] , [2639] , [2640] , [2641] , [2449] 4: Literaturquellen beziehen sich auf die in der Tabelle dargestellten diagnostischen Vorgehensweisen.	
	Starker Konsens	

Das Auftreten einer irThyreoiditis ist initial meist oligo-/asymptomatisch oder Symptome werden aufgrund der unspezifischen Klinik nicht als schilddrüsenbezogen erkannt, sodass ein Labormonitoring essenziell ist.

Häufigste Manifestation ist eine destruktive Thyreoiditis mit initialer Freisetzungshyperthyreose, die in eine primäre Hypothyreose mündet. Ein ICI-induzierter M. Basedow ist davon differenzialdiagnostisch ebenso abzugrenzen wie eine Schilddrüsenautonomie, zumal viele Betroffene im Laufe der Erkrankung jodhaltiges Kontrastmittel erhalten, welches eine Hyperthyreose bei Autonomie verursachen kann.

Die wesentlichen diagnostischen Inhalte sind nachfolgend in der [Tabelle 118](#) dargestellt.

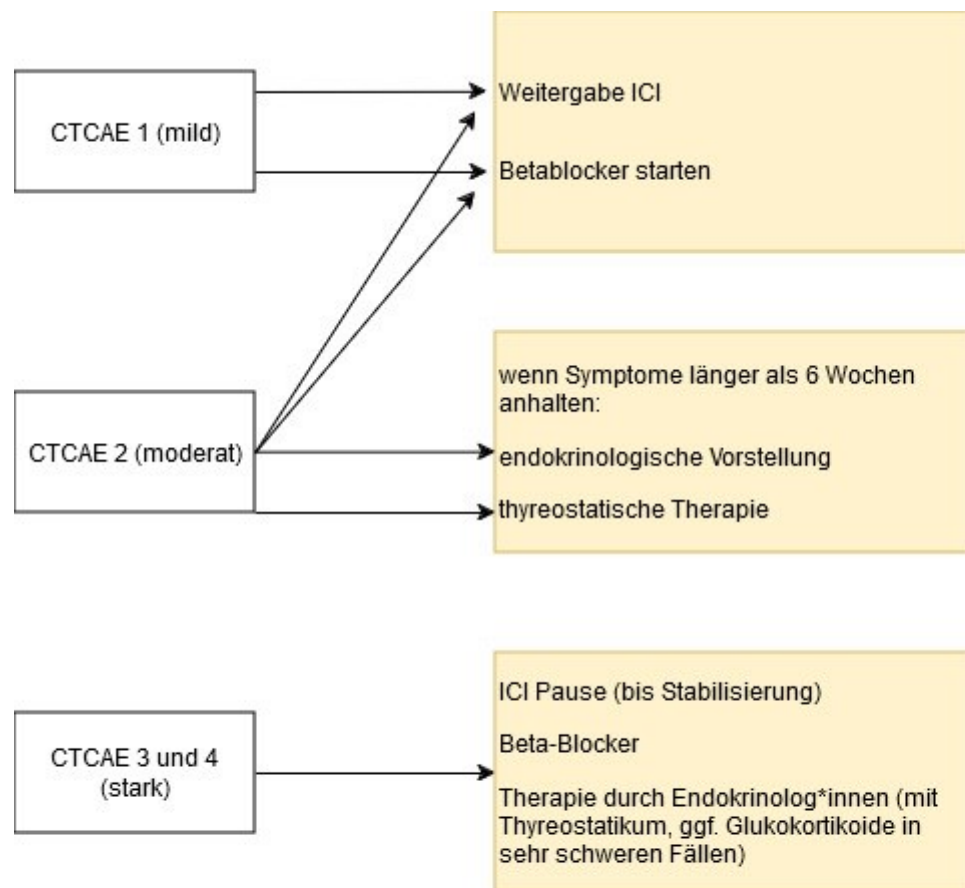
Tabelle 118: Diagnostik bei irThyreoiditis

Diagnostikum	Bedeutung
Sonographie	entscheidend für Differenzialdiagnose
Labor	Bestimmung von TSH und fT4 bei Symptomen, die mit einer Schilddrüsenerkrankung vereinbar sind (siehe Tabelle 100)
	niedriges TSH und/oder niedriges fT4 deuten auf eine zentrale Hypothyreose hin, ein Hypopituitarismus muss ausgeschlossen werden (siehe Kapitel „irHypophysitis“)
Kombination	Bestimmung von TRAKs (TSH Rezeptor Antikörper*) in Kombination mit Schilddrüsenultraschall (Nachweis einer Hypervaskularisierung der gesamten Schilddrüse in der farbkodierten Duplexsonographie) kann die Diagnose eines M. Basedow unterstützen. Ebenso ist eine Schilddrüsenzintigraphie möglich.
*Der Nachweis von Antikörpern gegen den TSH-Rezeptor (TRAK) ist bei sonstigen erfüllten diagnostischen Kriterien nicht zwingend erforderlich. Quellen: [2637], [2638], [2639], [2640], [2641]	

13.5.2.1.2 Therapie irHyperthyreose

13.33	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Die Therapie der irHyperthyreose sollte sich an den in der Abbildung 14 gezeigten Algorithmus orientieren.	
Level of Evidence 4	[870] , [2627] , [2628] , [2629] , [2630] , [2631] , [2632] , [2633] , [2634] , [2626] , [2635] , [2636] , [2637] , [2638] , [2639] , [2640] , [2641] , [2449] 4: Literaturquellen beziehen sich auf die in der Abbildung dargestellten therapeutischen Vorgehensweisen.	
	Starker Konsens	

Die den entsprechenden Schweregraden zugeordnete Therapie ist im Algorithmus der [Abbildung 14](#) hinterlegt.

Anmerkung:

- keine Thyreostatika bei der passageren Hyperthyreose im Rahmen einer destruierenden Thyreoiditis
- Bei Hyperthyreose vom Typ Basedow sind Thyreostatika und bei Sinustachykardie oder Vorhofflimmern zusätzlich Betablocker indiziert.

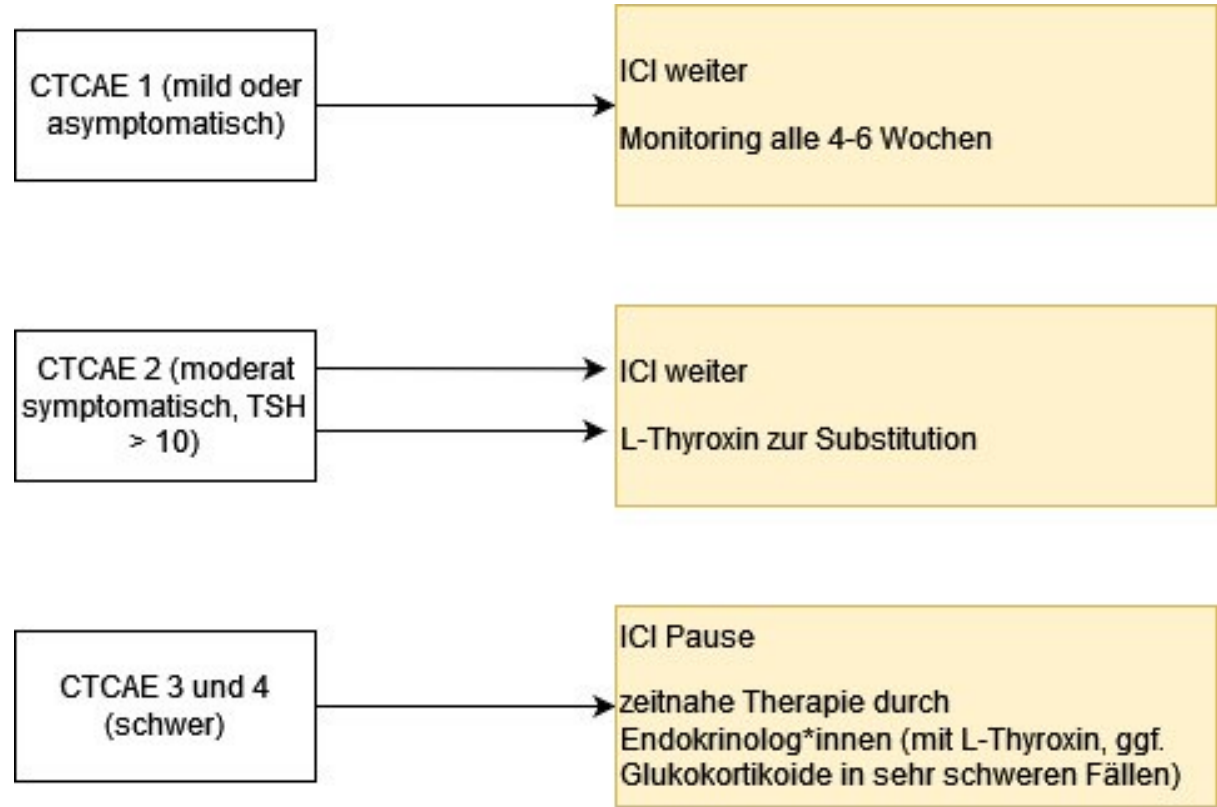
Abbildung 14: Therapie der irHyperthyreose

Quellen: [\[2637\]](#), [\[2638\]](#), [\[2639\]](#), [\[2640\]](#), [\[2641\]](#)

irHypothyreose

13.34	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Die Therapie der irHypothyreose sollte sich an den in der Abbildung 15 gezeigten Algorithmus orientieren.	
Level of Evidence 4	[870] , [2627] , [2628] , [2629] , [2630] , [2631] , [2632] , [2633] , [2634] , [2626] , [2635] , [2636] , [2637] , [2638] , [2639] , [2640] , [2641] , [2449] 4: Literaturquellen beziehen sich auf die in der Abbildung dargestellten therapeutischen Vorgehensweisen.	
	Starker Konsens	

Die den entsprechenden Schweregraden zugeordnete Therapie ist im Algorithmus der [Abbildung 15](#) hinterlegt.



Anmerkung:
Bei einem Myxödem ist die Indikation einer stationären Aufnahme niederschwellig zu stellen.

Abbildung 15: Therapie der irHypothyreose

Quellen: [\[2637\]](#), [\[2638\]](#), [\[2639\]](#), [\[2640\]](#), [\[2641\]](#)

13.5.2.2 irHypophysitis

13.5.2.2.1 Diagnostik

13.35	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei der differenzialdiagnostischen Einordnung endokrinologischer Symptome von Patient*innen unter ICI-Therapie mit Verdacht auf irHypophysitis sollten die in der Tabelle 119 dargestellten Maßnahmen angewandt werden.	
Level of Evidence 4	[870] , [2627] , [2628] , [2629] , [2630] , [2631] , [2632] , [2633] , [2634] , [2626] , [2635] , [2636] , [2449] , [2642] , [2643] , [2644] , [2645] , [2646] , [2647] , [2648] , [2649] , [2650] 4: Literaturquellen beziehen sich auf die in der Tabelle dargestellten diagnostischen Vorgehensweisen.	
	Starker Konsens	

13.36	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Die Diagnostik und Therapie der irAE der hypophysären Achse sollte sich an den in der Abbildung 16 gezeigten Vorgehensweisen orientieren.	
Level of Evidence 4	[870] , [2627] , [2628] , [2629] , [2630] , [2631] , [2632] , [2633] , [2634] , [2626] , [2635] , [2636] , [2449] , [2642] , [2643] , [2644] , [2645] , [2646] , [2647] , [2648] , [2649] , [2650] 4: Literaturquellen beziehen sich auf die in der Abbildung dargestellten diagnostischen und therapeutischen Vorgehensweisen.	
	Starker Konsens	

Hintergrund: Problematik

Die insbesondere bei CTLA4-gerichteten Immuntherapien häufige Hypophysitis führt meist zu einer sekundären Nebenniereninsuffizienz und stellt damit eine lebensbedrohliche immunvermittelte Nebenwirkung dar. Die unspezifische Symptomatik bei milder Ausprägung mit Abgeschlagenheit und Müdigkeit erschwert die klinische Diagnostik, nicht zuletzt da differenzialdiagnostisch leitende Kopfschmerzen gänzlich oder im Verlauf fehlen können. Eine Präsentation mit Nebennierenkrise erfordert die unverzügliche Therapieeinleitung, die nicht durch das Abwarten von Laborergebnissen verzögert werden darf. In der Regel ist zunächst die Asservierung von Blut zur Bestimmung der genannten Laborwerte ausreichend.

Labordiagnostik:

Primäre und sekundäre Nebenniereninsuffizienz lassen sich anhand des Verhältnisses zwischen ACTH und Cortisol unterscheiden.

Ist das ACTH bei niedrigem Cortisol niedrig, liegt eine sekundäre Nebenniereninsuffizienz vor und die Behandlung erfolgt wie bei der Hypophysitis. Ein unauffälliger ACTH-Test schließt eine kürzlich eingetretene, sekundäre

Nebennierenrindeninsuffizienz (z.B. aufgrund einer irHypophysitis) nicht aus. Daher ist bei V.a. irHypophysitis die Bestimmung von ACTH und Cortisol basal in der Regel ausreichend. Das diagnostische und therapeutische Vorgehen ist in [Abbildung 16](#) zusammengefasst.

ACTH-Test:

Der ACTH-Test ist die Standarddiagnostik bei Verdacht auf Nebennierenrindeninsuffizienz unabhängig von ihrer Ursache. Beim ACTH-Test wird zunächst Serum zur Bestimmung von Cortisol entnommen, anschließend 250 µg ACTH intravenös injiziert und nach 30 oder 60 min, je nach lokalem Standard, Cortisol erneut bestimmt. Die Grenzwerte sind abhängig vom eingesetzten Laborassay. In der Regel kann bei einem Cortisol > 500 nmol/l von einer erhaltenen Nebennierenfunktion ausgegangen werden.

Die Einleitung einer Therapie darf durch die Diagnostik nicht verzögert werden.

Tabelle 119: Diagnostik bei irHypophysitis

diagnostische Maßnahmen	
Basislabor	Cortisol, TSH, freies T4 und Elektrolyte (siehe Tabelle 100)
Labor erweitert	ACTH (CAVE: falsch negative Befunde, siehe Hintergrundtext) LH und Testosteron bei Männern, FSH und Östrogen bei prämenopausalen Frauen mit Müdigkeit, Libidoverlust und Stimmungsschwankungen oder Amenorrhoe/Oligomenorrhoe. IGF1 und Wachstumshormone bei möglicher Therapie mit Wachstumshormonen
MRT Hypophyse/Sella mit Kontrastmittel	Indikation: neue schwere Kopfschmerzen, Sehstörungen, Diabetes insipidus, erstmalig diagnostizierter Hormonmangel insbesondere bei mehreren Achsen.
Quellen: [2642] , [2643] , [2644] , [2645] , [2646] , [2647] , [2648] , [2649] , [2650]	

13.5.2.2.2 Therapie

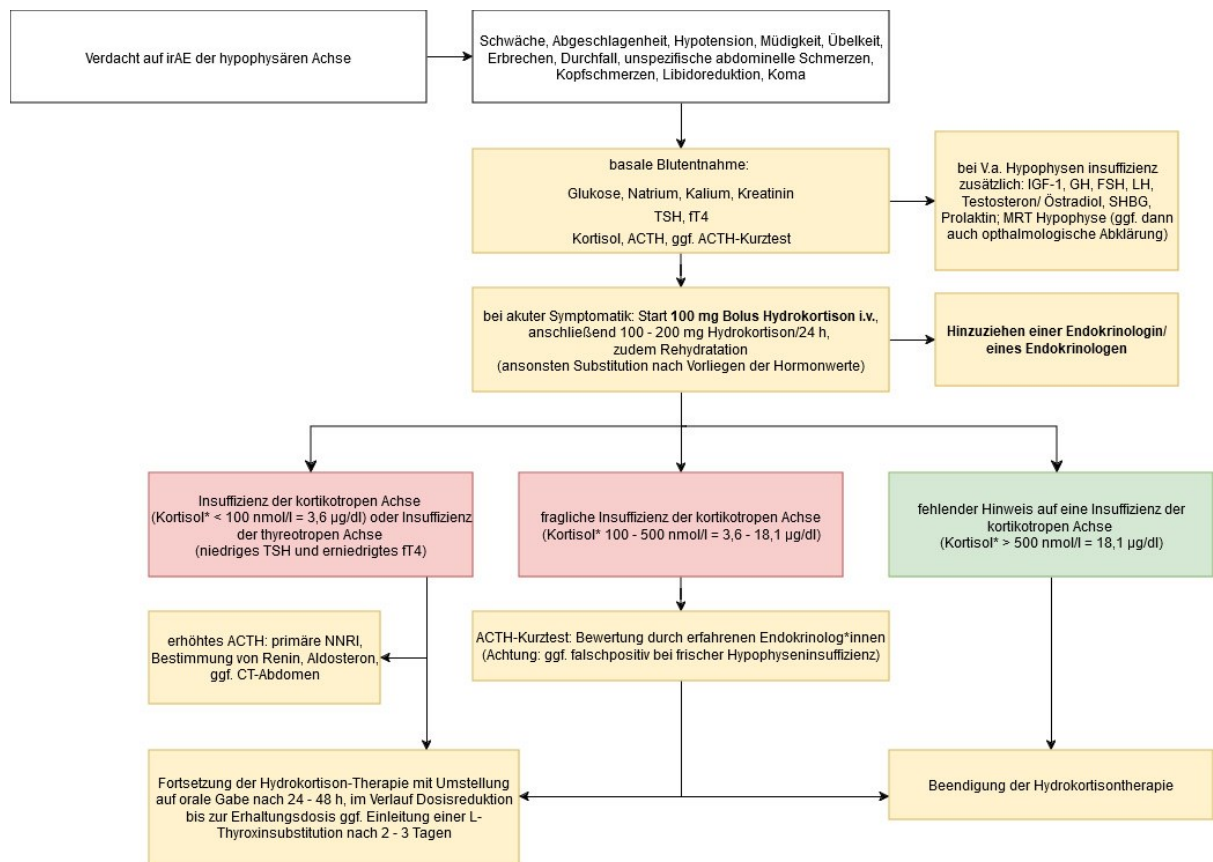
13.37	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Die Therapie der irHypophysitis sollte sich an den in der Tabelle 120 gezeigten Vorgehensweisen orientieren.	
Level of Evidence 4	[870] , [2627] , [2628] , [2629] , [2630] , [2631] , [2632] , [2633] , [2634] , [2626] , [2635] , [2636] , [2449] , [2642] , [2643] , [2644] , [2645] , [2646] , [2647] , [2648] , [2649] , [2650] 4: Literaturquellen beziehen sich auf die in der Tabelle dargestellten therapeutischen Vorgehensweisen.	
	Starker Konsens	

Die Therapie bei irHypophysitis ist unverzüglich einzuleiten. Die stadiengerechten Schritte sind der [Tabelle 120](#) zu entnehmen.

Unabhängig von der Schwere der Symptomatik sind die Patient*innen an eine Endokrinologin oder einen Endokrinologen zu überweisen und über die Dosierung der Glukokortikoidsubstitution, Stressdosis und Notfallinjektionen aufzuklären. In diesem Zusammenhang ist den Patient*innen ein Notfallausweis in jedem Fall einer Störung der Hypophyse auszuhändigen.

Tabelle 120: Therapie der irHypophysitis

Schweregrad (G)	Maßnahmen
G 1	ICI pausieren bis stabile Substitution erreicht bei sekundärer Nebenniereninsuffizienz mit Glukokortikoiden substituieren, bevorzugt Hydrokortison 15 - 20 mg in zwei Einzeldosen angepasst an die Tagesrhythmik. Substitution sonstiger Hypophysenachsen erst nach Einleitung der Glukokortikoidsubstitution zur Vermeidung einer Nebennierenkrise
G 2-4	ICI pausieren bis stabile Substitution erreicht. Festlegung Bedarf an Glukokortikoiden und Volumen nach Klinik In schweren Fällen: intravenöse Gabe von Kochsalzlösung und Stressdosis 100 mg Hydrokortison oder Äquivalent i.v. gefolgt von 100 - 200 mg Hydrokortison i.v. über 24 h bei MRT basierter Indikation (Schwellung, drohende Chiasmakompression) Glukokortikoidstoß (Prednison 1 mg/kg/d oder Äquivalent) Prednison über 1 - 2 Wochen reduzieren bis Erhaltungsdosis (Hydrokortison bevorzugen) Substitution der weiteren Achsen wie bei milden Fällen.
Quellen: [2642] , [2643] , [2644] , [2645] , [2646] , [2647] , [2648] , [2649] , [2650]	



*assayabhängig, Morgenkortisol < 200 nmol/l; ACTH, Adrenocorticotropin; CT, Computertomografie; FSH, follikelstimulierendes Hormon; fT4, freies Thyroxin; GH, Wachstumshormon; IGF-1, "insulin-like growth factor 1"; i.v., intravenös; LH, luteinisierendes Hormon; MRT, Magnetresonanztomografie; NNRI, Nebennierenrindeninsuffizienz; V. a., Verdacht auf; SHBG, sexualhormon-bindendes Globulin; TSH, Thyroidea-stimulierendes Hormon

Abbildung 16: Diagnostik und Management bei irAE der hypophysären Achse

Quellen: [\[2642\]](#), [\[2643\]](#), [\[2644\]](#), [\[2645\]](#), [\[2646\]](#), [\[2647\]](#), [\[2648\]](#), [\[2649\]](#), [\[2650\]](#)

13.5.2.3 Primäre irNebennierenrindeninsuffizienz

13.5.2.3.1 Diagnostik

Die Diagnose einer primären Nebennierenrindeninsuffizienz (NNRI) basiert auf der Bestimmung von ACTH und Cortisol, Renin und Aldosteron, Na, K, und Glukose und ggf. ACTH-Stimulationstests. Auslösende Ursachen der Krise, wie z. B. Infektionen, sind zu identifizieren.

Dazu gehören auch Metastasen oder Blutungen als häufigste Ursachen für primäre NNRI, denen in einer CT der Nebenniere nachgegangen wird.

13.5.2.3.2 Therapie

13.38	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Die Therapie der irNebennierenrindeninsuffizienz sollte sich an den in der Tabelle 121 gezeigten Vorgehensweisen orientieren.	
Level of Evidence 4	[870] , [2627] , [2628] , [2629] , [2630] , [2631] , [2632] , [2633] , [2634] , [2626] , [2635] , [2636] , [2449] , [2651] , [2652] 4: Literaturquellen beziehen sich auf die in der Tabelle dargestellten therapeutischen Vorgehensweisen.	
	Starker Konsens	

Wie auch bei der irHypophysitis sind Patient*innen mit Nebennierenrindeninsuffizienz unabhängig von der Schwere der Symptomatik über die Dosierung der Glukokortikoidsubstitution, eine Stressdosis und mögliche Notfallinjektionen aufzuklären. Ihnen ist ein Notfallausweis (<https://www.endokrinologie.net/files/download/glukokortikoide-notfallausweis.pdf>) auszuhändigen und dessen Verwendung zu erläutern. Provokationsfaktoren wie Fieber oder Krankheit sowie psychischer und körperlicher Stress müssen bekannt sein, ebenso das Vorgehen zur Erlangung medizinischer Hilfe bei einer drohenden Nebennierenkrise. Eine endokrinologische Mitbeurteilung ist bei der Planung von Operationen oder belastenden Behandlungen wie zytotoxische Chemotherapien zu berücksichtigen.

Tabelle 121: Therapie der irNebennierenrindeninsuffizienz

Schweregrad (G)	Maßnahmen
G 1	Pausieren der ICI bis Stabilität erreicht Glukokortikoide, bevorzugt Hydrokortison 15 - 20 mg in zwei Einzeldosen angepasst an die Tagesrhythmik, maximal 30 mg Tagesdosis bei residuellen Symptomen. Festlegung Erhaltungsdosis nach Klinik durch Endokrinolog*innen nach etablierten klinischen Kriterien. mehrheitlich wird bei primärer Nebenniereninsuffizienz auch Fludrocortison benötigt (Anfangsdosis 0,05 – 0,1 mg/d). Anpassung basierend auf Volumenstatus, Natriumspiegel, bei Verdacht auf Untersubstitution Reninkonzentration oder Reninaktivität im Plasma bestimmen.
G 2 - 3	Pausieren der ICI bis Stabilisierung erreicht Hospitalisierung anstreben Volumengabe/parenteraler Flüssigkeitsbedarf nach Klinik anschließend ambulant Glukokortikoide mit 2 - 3-facher Erhaltungsdosis (z. B. Hydrokortison 30 - 50 mg Gesamtdosis oder Prednison 20 mg/d) zur Behandlung akuter Symptome. Fludrocortison (0,05 – 0,1 mg/d) wie bei CTCAE Grad 1. Reduktion der Stressdosis nach 2 Tagen auf Erhaltungsdosen. Erhaltungstherapie wie bei CTCAE Grad 1.
G 4	stationäre Behandlung sinnvoll i.v. NaCl isoton (mindestens 2 l), Stressdosis Hydrokortison (100 mg Hydrokortison oder Äquivalent i.v. gefolgt von 100 - 200 mg Hydrokortison i.v. über 24 h). Reduktion der Stressdosis von Glukokortikoiden auf orale Erhaltungsdosen über 5 - 7 Tage.
Quellen: [2651] , [2652]	

Hinweise zur Substitutionstherapie mit Glukokortikoiden

Die Substitution mit Hydrokortison ermöglicht die Simulation des Tagesrhythmus des Cortisols. Die Tagesdosis beträgt in der Regel 15 - 20 mg Hydrokortison. In der Regel werden 2/3 der Dosis am Morgen und 1/3 am frühen Nachmittag verabreicht. Langwirksame Glukokortikoide wie Prednison bergen hingegen in der Substitutionstherapie das Risiko einer Übersubstitution, haben aber ggf. einen Vorteil, wenn eine Patientin/ ein Patient nicht in der Lage ist, eine kurzwirksame Glukokortikoidtherapie einzuhalten. Hydrokortison 20 mg ist wirkäquivalent zu Prednison 5 mg (vgl. [Tabelle 103](#)).

13.5.2.4 irDiabetes mellitus

13.5.2.4.1 Diagnostik

13.39	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei der differenzialdiagnostischen Einordnung endokrinologischer Symptome von Patient*innen unter ICI-Therapie mit Verdacht auf irDiabetes mellitus sollten die in der Tabelle 122 dargestellten Maßnahmen angewandt werden.	
Level of Evidence 4	[870] , [2627] , [2628] , [2629] , [2630] , [2631] , [2632] , [2633] , [2634] , [2626] , [2635] , [2636] , [2449] , [2653] , [2654] , [2655] , [2656] 4: Literaturquellen beziehen sich auf die in der Tabelle dargestellten diagnostischen Vorgehensweisen.	
	Starker Konsens	

Die Diagnose eines irDiabetes und dessen Differenzierung von einem vorbestehenden Diabetes mellitus erfolgt durch die Messung von Blutzucker in Kenntnis des Blutzuckers und HbA1c vor Einleitung der Immuntherapie. Häufig erfolgt die Diagnosestellung eines irDiabetes bei diabetischer Ketoazidose mit dann fulminantem Verlauf. Die Diagnosestellung einer diabetischen Ketoazidose erfolgt durch Bestimmung des Blut-pH, des Blutzuckers sowie der Ketonurie oder Blutketone [\[2657\]](#).

In Analogie zum klassischen Typ-1-Diabetes mellitus finden sich im Verlauf häufig Antikörper wie GAD-65-Ak und IA2-Ak und ein Insulinmangel. Inselautoantikörper sind in 50 % der Fälle positiv, wobei in der Mehrzahl niedrige C-Peptid-Werte beobachtet werden.

Tabelle 122: Diagnostik bei irDiabetes mellitus

Zeitpunkt	Laborbestimmung
bei diabetestypischen Symptomen	Blutzucker, HbA1c
vor jedem Therapiezyklus	Blutzucker
Hyperglykämie, asymptomatisch oder gering symptomatisch sowie moderat symptomatisch oder Blutzucker > 160 mg/dl	Blutzucker, HbA1c, des C-Peptid, ICA-, GAD- und Insulinautoantikörper Ketonkörper im Urin, sofern nachweisbar: Messung des Basenexzesses im Blut
Quellen: [2653] , [2654] , [2655] , [2656]	

13.5.2.4.2 Therapie

13.40	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Die Therapie des irDiabetes mellitus sollte sich an den in der Tabelle 123 und der Abbildung 17 gezeigten Vorgehensweisen orientieren.	
Level of Evidence 4	[870] , [2627] , [2628] , [2629] , [2630] , [2631] , [2632] , [2633] , [2634] , [2626] , [2635] , [2636] , [2449] , [2653] , [2654] , [2655] , [2656] 4: Literaturquellen beziehen sich auf die in der Tabelle und Abbildung dargestellten therapeutischen Vorgehensweisen	
	Starker Konsens	

Da ein irDM in der Regel irreversibel ist, ist eine sofortige Insulintherapie analog einem Typ-1-Diabetes indiziert.

Dabei sind folgende Aspekte wichtig:

Patient*innen sind bei Diagnose eines irDM in einer Diabetesschulung zu informieren.

- Eine Insulintherapie ist in jedem Fall bei signifikanter Hyperglykämie bis zur weiteren diagnostischen Abklärung einzusetzen, wenn der Mechanismus der DM nicht bekannt ist.
- Eine alleinige Therapie mit langwirksamem Insulin ist bei irDM nicht ausreichend, da die Pankreasfunktion nach Zerstörung der Betazellen nicht mehr vorhanden ist.
- Der anfängliche Gesamtbedarf an Insulin wird mit 0,3 - 0,4 Einheiten/kg/d geschätzt.
- Die Hälfte des Tagesbedarfs wird typischerweise in geteilten Dosen als prandiales Insulin verabreicht, während die Hälfte als lang wirkendes Insulin einmal täglich zuzuführen ist.
- Dies erfordert eine vier- oder mehrmalige Selbstkontrolle täglich oder die Verwendung eines kontinuierlichen Glukosemonitors.
- Es werden Korrekturschemata in Verbindung mit mehreren täglichen Injektionsschemata zum Ausgleich der Schwankungen der Glukosespiegel eingesetzt.
- Ein verringerter Insulinbedarf nach der Ersttherapie der DKA ist häufig in der sogenannten Honeymoon-Periode, also der Zeit eines geringeren Insulinbedarfs Zeitraum nach Einleitung der Insulintherapie, zu beobachten.
- In der Diabetesschulung werden Patient*innen an situative Fähigkeiten wie die Erkennung und Reaktion auf eine Hypoglykämie, Antizipation von Bewegung, die Überwachung auf diabetische Ketoazidose oder die Einschätzung der Kohlenhydratzufuhr und die Anwendung von Insulinpumpen herangeführt.
- Eine frühe endokrinologische Beratung hat für alle Patient*innen einen hohen Stellenwert.
- Glukokortikoide können eine postprandiale Hyperglykämie verschlimmern. Zur Behandlung der Diabetes bei Patient*innen, die hochdosiert Glukokortikoide erhalten, ist die endokrinologische Mitbehandlung zur Einleitung einer Insulintherapie anzustreben.

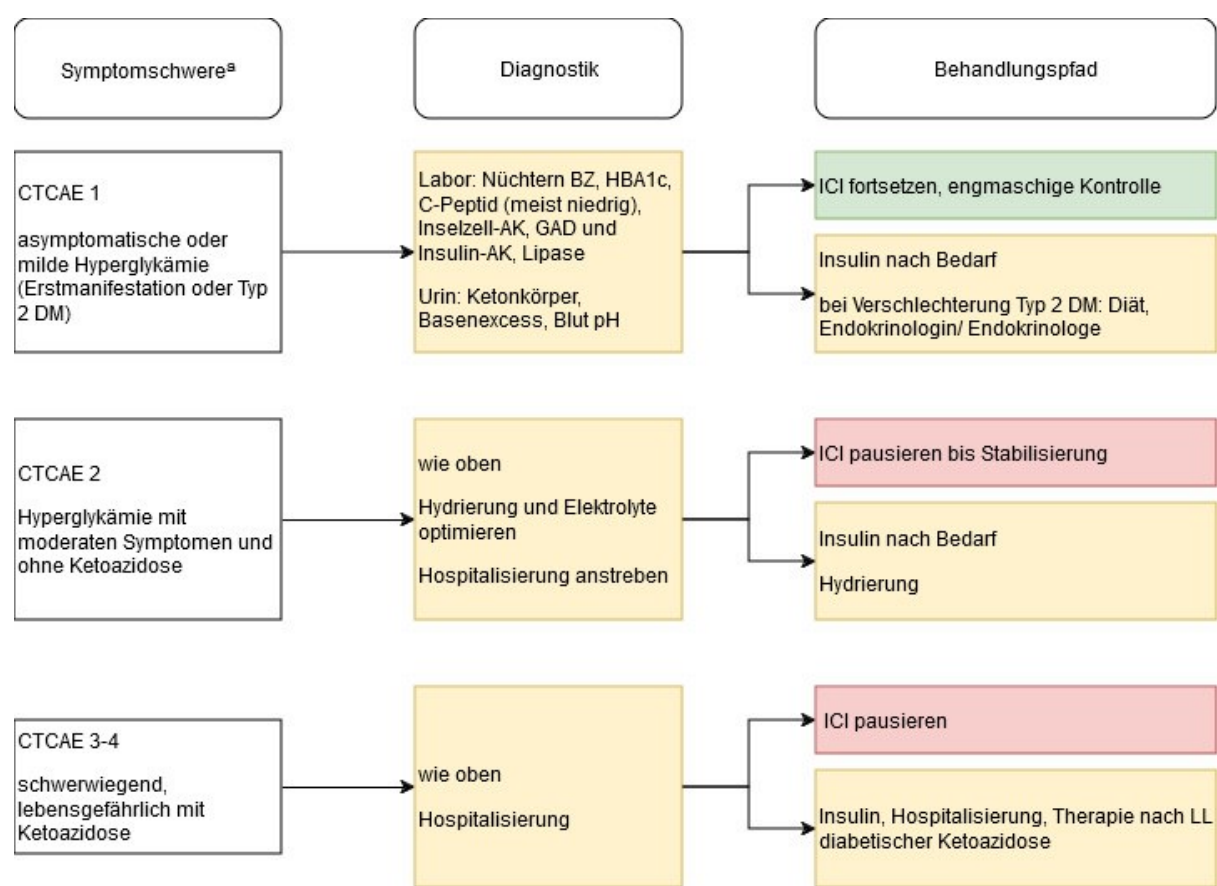
- Bei Verwendung von Insulin ist unter Reduktion der Glukokortikoide die Dosisanpassung zu beachten.

Grundsätzlich kann eine Therapie mit ICI in Abhängigkeit individueller Risikofaktoren sowie der Begleittherapie auch einen Diabetes mellitus Typ 2 verschlechtern bzw. zur Erstmanifestation führen. Als Folge einer akuten Pankreatitis kann ebenfalls ein pankreatogener Diabetes mellitus (früher Diabetes Typ 3c) auftreten.

Tabelle 123: Therapie des irDiabetes mellitus

Schweregrad	Maßnahme
asymptomatische oder gering symptomatische Hyperglykämie ohne Ketonurie	ICI fortführen nach Einleitung einer Therapie des irDM
moderat symptomatischer Hyperglykämie +/- Ketonurie	ICI Pause bis zur Stabilisierung
schwer symptomatische Hyperglykämie +/- Ketonurie	ICI Pause bis zur Stabilisierung
Quellen: [2653] , [2654] , [2655] , [2656]	

Bei Hyperglykämie und Ketonurie sowie bei schwer symptomatischer Hyperglykämie oder Blutzuckerwerten > 250 mg/dl ist eine stationäre Aufnahme indiziert. Die Therapie eines irDM erfolgt primär mittels intensivierter konventioneller Insulintherapie (ICT; engl.: intensified conventional therapy) nach den Vorgaben der Diabetesfachgesellschaft. Die Therapie einer DKA richtet sich nach den Vorgaben zur Therapie einer diabetischen Ketoazidose der Diabetesfachgesellschaft, einschließlich intravenöser (i.v.) Insulingaben, Korrektur des Flüssigkeitsverlusts und engmaschiger Überwachung von Serumkalium sowie stündlicher Messung von Glukose und Basenexzess. Hochdosierte Glukokortikoide sind nicht angezeigt.



CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; DM, Diabetes mellitus; GAD, glutamic acid decarboxylase; ICI, Immuncheckpoint-Inhibitor

^a CTCAE criteria können nur die Hyperglykämie graduieren, die Abbildung zeigt verschiedene Behandlungssituationen auf.

Abbildung 17: Management eines irDM

Quellen: [2653], [2654], [2655], [2656]

13.5.2.5 Andere endokrine irAE

13.5.2.5.1 Diagnostik und Therapie

13.41	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Die Diagnostik und Therapie sonstiger endokriner irAE sollte sich an den in der Tabelle 124 gezeigten Vorgehensweise orientieren.	
Level of Evidence 4	[870] , [2627] , [2628] , [2629] , [2630] , [2631] , [2632] , [2633] , [2634] , [2626] , [2635] , [2636] , [2449] , [2658] 4: Literaturquellen beziehen sich auf die in der Tabelle dargestellten diagnostischen und therapeutischen Vorgehensweisen.	
	Starker Konsens	

Tabelle 124: Diagnostik und Therapie sonstiger endokriner irAE

Syndrom	Klinik	Diagnostik	Therapie
Hypogonadismus	sek. Amenorrhoe (w), Erektionsstörungen (m), Libidoverlust	LH, FSH, Östradiol (w) bzw. Testosteron	wenn 3 Monate: Hormonersatz Östradiol +/- Progesteron (w, prämenopausal) bzw. Testosteron (m) gemäß den Empfehlungen der endokrinologischen Fachgesellschaften
Hypo- Parathyreoidismus	Kribbeln, Stechen und Taubheit (Parästhesie), Muskelzuckungen, Zittern, Muskelkrämpfe (Tetanie), Myalgien, Knochenschmerzen, Müdigkeit, Schwäche	Calcium, Phosphat, Kreatinin, Parathormon, Vitamin D	Calcium, Calcitriol/ Alfacalcidol; bei unzureichendem Effekt sowie bei Hypomagnesiämie Gabe von Magnesium; Therapieziel: klinische Besserung, Calcium niedrig normal
Diabetes insipidus	Polyurie, Durstgefühl, unkonzentrierter Urin	Arginin- bzw. NaCl- stimuliertes Copeptin, Durstversuch MRT der Hypophyse und Hypothalamus (ursächlich häufig Sella Metastase)	Desmopressin
Quelle: [2658]			

Die Therapien sind meist symptomatisch. Das Vorgehen bei primärem Hypogonadismus und Kinderwunsch wird hier nicht dargestellt. Dafür gibt es Zentren mit entsprechender Expertise.

13.6 Rheumatische irAE

13.6.1 Klinisches Erscheinungsbild und Inzidenz rheumatischer irAE

Objektiviert-entzündliche rheumatische irAE wurden in randomisiert kontrollierten klinischen Studien (RCTs) nicht oder nicht konsistent berichtet [2659], [2660], [2661], [2662]. Daher beruhen Daten zur Häufigkeit, Art und Ausprägung rheumatischer irAE hauptsächlich auf Kohortenstudien, Fallserien und Fallberichten. Als häufigste rheumatische Symptome wurden in RCTs Arthralgien und Myalgien angegeben. Diese traten unter Nivolumab in einer Häufigkeit von jeweils 6 % und 4 %, unter Ipilimumab mit 6 % und 13 %, sowie unter der Kombinationstherapie mit 11 % und 10 % auf, wobei sie i.d.R. als Grad 1 - 2 eingestuft wurden [2663], [2664], [2665], [2666], [2660]. Obwohl rheumatische irAE nur selten schwer oder lebensbedrohlich sind, können sie mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität und Funktionalität und damit zu vom Patient*innenwunsch getragenen Abbrüchen der ICI-Therapie verbunden sein [2659], [2667]. Die meisten de novo auftretenden rheumatische irAE ähneln den klassischen rheumatologischen Entitäten wie der rheumatoiden Arthritis (RA), der Polymyalgia rheumatica (PMR), den Spondyloarthritis (SpA), der Sarkoidose (siehe Kapitel 13.4), den Myositiden (siehe Kapitel 13.8), der systemischen Sklerose, dem systemischen Lupus erythematosus und den Vaskulitiden [2668], [2669], [2670], [2671], [2672], [2673], [2674], [2675], [2459], [2676], [2659], [2456]. Allerdings unterscheiden sie sich teilweise sowohl pathophysiologisch als auch klinisch von den klassischen Entitäten und erfüllen oft nicht die Klassifikationskriterien, weshalb in der Literatur häufig die Endung „-like“ verwendet wird (z.B. RA-like, RA-ähnlich) [2677]. Das sogenannte Sicca-Syndrom unterscheidet sich wesentlich vom klassischen Sjögren-Syndrom, weswegen es als eigene Entität betrachtet wird [2659], [2678].

Die häufigsten rheumatischen irAE sind Arthritiden (1 - 7 %), Myositiden (0,4 - 6 %) und PMR-ähnliche irAE (0,2 - 2,1 %) [2659], [2679], [2680], [2681] mit folgenden charakteristischen Befunden:

- Arthritis: entzündlicher Gelenkschmerz (v.a. morgendlich, Besserung nach Bewegung, Verschlechterung in Ruhe, Morgensteifigkeit > 0,5 Stunden) und Gelenkschwellung [2659], [2682]; Befallsmuster: RA-ähnlich mit symmetrischer Polyarthritis [2659], [2678], SpA-ähnlich mit (asymmetrischer) Oligoarthritis und ggf. entzündlichem Rückenschmerz, Konjunktivitis oder Urethritis
- Myositis: Muskelschwäche und -schmerzen. Ein lebensgefährlicher Verlauf ist bei fulminanter nekrotisierender Myositis sowie begleitendem Myasthenia gravis-ähnlichem Syndrom (siehe Kapitel 13.8) und/oder Myokarditis (siehe Kapitel 13.10), insbesondere bei Befall der Atemmuskulatur oder des Myokards möglich [2459], [2682], [2683], [2684], [2685], [2686], [2456].
- PMR-ähnlich: Schulter- und/oder Beckengürtelschmerzen mit stammnahen Muskelschmerzen und -steifigkeit; begleitend können Arthritiden auftreten [2668], [2459], [2676].

Die Latenzzeit bis zum Auftreten liegt im Median bei etwa drei Monaten nach ICI-Beginn, mit großer Schwankungsbreite von wenigen Tagen bis Jahren in Abhängigkeit des klinischen Phänotyps [2671], [2687], [2688], [2456]. Eine Besonderheit

rheumatischer irAE ist, dass sie in etwa der Hälfte der Fälle chronisch verlaufen und auch nach ICI-Beendigung persistieren [\[2689\]](#).

13.6.2 Diagnostik bei V.a. rheumatische irAE

Die Diagnostik bei muskuloskelettalen Symptomen unter ICI-Therapie zum Nachweis entzündlicher Veränderungen erfolgt analog zum Vorgehen bei „klassischen“ entzündlich-rheumatischen Erkrankungen unter Beachtung der Tatsache, dass sich rheumatologische irAE auch atypisch präsentieren können [\[2690\]](#), [\[2456\]](#).

Anamnese und klinisches Bild liefern bereits wertvolle Hinweise auf den zugrundeliegenden Phänotyp und ermöglichen die Einleitung sinnvoller diagnostischer Maßnahmen. Zudem liefert ein gutes Ansprechen auf NSAIDs und Glukokortikoide einen Hinweis auf eine entzündliche Schmerzursache [\[2691\]](#), [\[2456\]](#). Die in der Rheumatologie gebräuchlichen diagnostischen Maßnahmen kommen auch bei ICI-induzierter Toxizität zur Anwendung und zielen auf den Nachweis entzündlicher Veränderungen als Ursache ab.

Wichtige Differenzialdiagnosen sind Pseudoprogredienz, Metastasen, Paraneoplasien, degenerative, traumatische oder septische Gelenk- oder Wirbelsäulenveränderungen, Schmerzsyndrome und Kristallarthropathien [\[2456\]](#), allerdings sind auch ICI-induzierte Schübe von (Pseudo-)Gicht [\[2692\]](#) und Aktivierungen von Arthrosen oder Tendinitiden [\[2670\]](#) vorbeschrieben [\[2456\]](#).

Humorale Entzündungsparameter sind insbesondere bei Arthritis oft stark erhöht, bei PMR-ähnlichen Verläufen werden hingegen auch atypisch normwertige Werte berichtet [\[2676\]](#), [\[2456\]](#).

Bei muskulären Symptomen, die Schwäche und/oder Schmerzen und/oder eine bulbäre Symptomatik einschließen, erfolgt zur DD einer (Begleit-)Myositis eine Bestimmung des CK-Werts und ggf. eine Elektromyographie (EMG). Aufgrund des hohen Mortalitätsrisikos eines fulminanten Verlaufs bestimmter Myositiden ist einer begleitenden Myokarditis sowie einem Myasthenia gravis-ähnlichen Syndrom nachzugehen [\[2459\]](#), [\[2682\]](#), [\[2683\]](#), [\[2684\]](#), [\[2685\]](#), [\[2686\]](#), [\[2456\]](#).

Spezifische Autoantikörper „klassischer“ entzündlich-rheumatischer Erkrankungen fehlen meistens [\[2691\]](#), [\[2456\]](#). Ihre Bestimmung liefert potenziell jedoch prognostische Hinweise, da bei (höherem) Nachweis das Risiko für einen chronischen Verlauf mit langfristigem Therapiebedarf erhöht erscheint [\[2668\]](#), [\[2689\]](#). Bei punktablen Gelenkergüssen wird eine Gelenkpunktion mit Aspiration von Gelenkflüssigkeit zur Diagnostik von Kristallen in der Polarisationsmikroskopie und bei entsprechendem Verdacht für mikrobiologische Untersuchungen durchgeführt, neben Bestimmung von Zellzahl, Zelldifferenzierung.

Die Gelenksonographie ermöglicht den Nachweis entzündlicher Veränderungen an Gelenken oder Sehnen vor allem bei Arthritis und PMR-ähnlichem Verlauf [\[2676\]](#). Die Staging-(PET-) CTs/MRTs zeigen zusätzlich ggf. entzündliche Veränderungen an Wirbelsäule, Muskeln und Gefäßen, wobei oft eine gezielte Nachbefundung zu dieser Fragestellung notwendig ist.

Biopsien sind sinnvoll unter der Frage des Verdachtes auf schwerwiegende Toxizitäten zur Abgrenzung anderer Ursachen wie Metastasen (versus z.B. Lymphadenopathie bei Sarkoidose) und ggf. zur Indikationsstellung einer aggressiven immunsuppressiven Therapie sowie zum ICI-Abbruch.

13.6.3 Therapie rheumatologischer irAE

13.42	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Die Therapie rheumatischer irAE sollte sich nach deren Art und Ausprägung richten und in Abstimmung mit Rheumatolog*innen erfolgen und richtet sich nach der Tabelle 125 .	
Level of Evidence 4	[2456] , [2459] , [2684] , [2467] , [2693] , [2690] , [2682] , [2683] , [2685] 4: Literaturquellen beziehen sich auf die in der Tabelle dargestellten therapeutischen Vorgehensweisen.	
	Starker Konsens	

Die Therapie rheumatischer irAE richtet sich nach deren Art/ Ausprägung und lehnt sich grundsätzlich an das Vorgehen der jeweiligen klassischen Entitäten an, auch wenn entsprechende Klassifikationskriterien in der Regel nicht erfüllt werden [\[2694\]](#), [\[2695\]](#). Ein entscheidender Unterschied ist, dass das Therapieziel (z.B. bei ICI-induzierten Arthritiden) darin besteht, die Symptome (i.d.R. Schmerzen) und Funktionseinschränkungen auf ein akzeptables Level zu reduzieren, um die Fortsetzung der ICI-Therapie zu ermöglichen; im Gegensatz zu klassischen Entitäten, bei denen das Therapieziel Remission durch entsprechende Therapieintensivierungen/ -umstellungen konsequent verfolgt wird [\[2456\]](#).

Da sich Diagnosefindung und Therapie rheumatischer irAE häufig als komplex erweist, sind bei entsprechendem Verdacht rheumatologische Kolleg*innen hinzuzuziehen und einzubinden.

Insbesondere bei entzündlichen rheumatischen irAE ist innerhalb von 6 - 8 Wochen eine Reduktion der Glukokortikoiddosis zumindest unter 10 mg Prednisolonäquivalent oder gar ein Ausschleichen anzustreben, ggf. unter Einsatz von Basistherapien [\[2694\]](#), [\[2695\]](#), [\[2456\]](#).

DMARD (disease-modifying antirheumatic drugs) sind in Betracht zu ziehen bei Patient*innen, die unzureichend auf akzeptable Glukokortikoiddosen ansprechen und/oder eine Glukokortikoid-sparende Therapie benötigen [\[2456\]](#).

Arthralgien, Myalgien sowie leichtgradige Ausprägungen von Tendosynovitiden, Enthesitiden, aber auch Arthritiden werden zunächst mit NSAIDs in der höchstmöglichen Dosis (unter sorgfältiger Berücksichtigung von Verträglichkeit und Komorbiditäten wie z.B. Niereninsuffizienz, gastrointestinaler Erkrankungen wie Gastritis/ gastroduodenale Ulzera, Kolitiden) behandelt. Tritt hierunter keine ausreichende Wirksamkeit mit Persistenz der Beschwerden ein oder sind o.g. muskuloskelettale Manifestationen mild ausgeprägt, wird die Therapie auf die nächste Stufe eskaliert. Dies umfasst die zusätzliche Applikation intraartikulärer Glukokortikoide und/ oder Gabe zunächst niedrig-dosierter oraler Glukokortikoide (5 - 10 mg Prednisolonäquivalent/ d) unter Fortführung der ICI-Therapie [\[2694\]](#), [\[2696\]](#). Bei der Therapie von Arthritiden kommen niedrig- bis mittelhochdosierte Glukokortikoide (≥ 10 mg - 0,5 mg Prednisolonäquivalent/kg KG/d) zum Einsatz.

Bei milden Organmanifestationen von Myositiden, Vaskulitis, Sarkoidose- oder Sklerose- ähnlichen irAE wird die ICI-Therapie zunächst pausiert und eine mittelhoch- bis hochdosierte Glukokortikoid-Therapie eingeleitet (0,5 - 1 mg Prednisolonäquivalent/kg KG/d) [2696]. Basierend auf Daten, die ein schlechteres Outcome zeigen bei Einnahme von Glukokortikoiden ≥ 10 mg Prednisolonäquivalent zur Baseline [2467], aber auch bei Einsatz von > 10 mg nach Beginn der ICI-Therapie [2693], sind die konsequente Reduktion der Glukokortikoide zumindest unter 10 mg tgl. innerhalb von 6 - 8 Wochen und nach Möglichkeit das Absetzen anzustreben [2449].

Eine Immunmodulation mit konventioneller Basistherapie (sog. conventional synthetic DMARD, csDMARD: v.a. Methotrexat, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin) oder biologischer Basistherapie (sog. bDMARDs: v.a. TNF-Inhibitoren oder IL-6-Rezeptor-Inhibitoren) [2697] ist dann indiziert, wenn höhere Glukokortikoid-Dosierungen nicht verzichtbar sind beziehungsweise, wenn eine Glukokortikoid-sparende Therapie benötigt wird, was insbesondere bei Persistenz der entzündlichen muskuloskelettalen Manifestation unter Glukokortikoid-Reduktion (< 10 mg Prednisolonäquivalent) oder bei schweren entzündlichen Manifestationen der Fall ist [2660]. Basierend auf Überlegungen, dass rheumatologische Basistherapien möglicherweise das Tumoransprechen beeinflussen, sind diese Therapien erst nach nicht-steroidale Antirheumatika (NSAID) oder Glukokortikoiden einzusetzen. Bei csDMARD ist darüber hinaus der verzögerte Wirkeintritt zu beachten, der initial eine schneller wirksame Behandlung mit NSAID oder Glukokortikoiden nötig macht.

Da Myositiden lebensbedrohlich verlaufen können, ist ein Absetzen der ICI-Therapie anzustreben, zumal die Myositiden häufig unter alleiniger Glukokortikoid-Therapie rezidivieren [2694]. Bei Vorliegen lebensbedrohlicher Manifestationen wie bulbärer Symptome (Dysphagie, Dysarthrie, Dysphonie), Dyspnoe oder Myokarditis, sowie bei schweren Vaskulitiden sind Therapien mit hochdosierten Glukokortikoiden (1 - 2 mg/kg KG/d i.v.), i.v. Immunglobulinen und/oder Plasmaaustausch in Betracht zu ziehen. Gegebenenfalls ist insbesondere nach Überstehen der Akutphase der Einsatz Glukokortikoid-sparender Therapien möglich (z.B. Methotrexat, TNF-Inhibitoren, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil - siehe auch [Tabelle 126](#)). Gleichzeitig ist die ICI-Therapie in diesen Fällen abzusetzen [2694], [2696], [2456].

Tabelle 125: Therapie rheumatologischer irAE abhängig vom Schweregrad

Schweregrad (G)	Maßnahme
G 1	antientzündliche bzw. Schmerztherapie mit NSAID Fortsetzung ICI-Therapie
G 2	antientzündliche Therapie mit Glukokortikoiden: intraartikulär und/ oder 5 - 10 mg Prednisolonäquivalent/d; ggf. $\geq 0,5$ mg - 1 mg Prednisolonäquivalent/kg KG/d Einsatz DMARD (erst csDMARD, dann bDMARD) falls Glukokortikoide nach 6 - 8 Wochen nicht auf unter 10 mg/d reduziert werden können Fortsetzung ICI-Therapie, Pausieren in Einzelfällen erwägen

Schweregrad (G)	Maßnahme
G 3 - 4	antientzündliche Therapie mit Glukokortikoiden: 0,5 – 1 mg Prednisolonäquivalent/kg KG/d; ggf. additiv intraartikuläre Applikation erwägen Einsatz DMARD (erst csDMARD, dann bDMARD) falls Glukokortikoide nach 6 - 8 Wochen nicht auf unter 10 mg/d reduziert werden können Pausierung ICI-Therapie, ggf. Wiederaufnahme nach Besserung zu $\leq$ G 1
DMARD: Disease-modifying antirheumatic drugs, Basistherapie csDMARD: konventionelle Basistherapie (v.a. Methotrexat, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin) bDMARD: biologische Basistherapie (v.a. TNF-Inhibitoren oder IL-6-Rezeptor-Inhibitoren) Quellen: [2459], [2684], [2467], [2690], [2456], [2693], [2683], [2685], [2682]	

Tabelle 126: Therapieoptionen muskuloskelettaler irAE bei Versagen von Glukokortikoiden

Arzneimittel	Präparat	Dosierung/Applikation	Anmerkung / Evidenzgrad	Referenz
Methotrexat	-	15 mg/Woche s.c. oder p.o.	Fallserien 4	[2669] , [2659]
Infliximab	-	5 mg/kg KG in Woche 0, 2 und 6, danach alle 8 Wochen i.v.	Fallserien 4	[2659] , [2689] , [2698]
Adalimumab	-	40 mg alle 2 Wochen s.c.	Fallserien 4	[2659] , [2689] , [2698]
Etanercept	-	50 mg/Woche s.c.	Fallserien 4	[2659] , [2689] , [2698]
Tocilizumab	-	162 mg/Woche s.c.	Beobachtungsstudie 3	[2699]

13.7 Renale irAE (irNephritis)

Das akute Nierenversagen unter einer ICI-Therapie (irAKI, irNephritis) gehört zu den seltenen Nebenwirkungen. Es ist gekennzeichnet durch einen Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und den Anstieg des Kreatinins und kann begleitet sein von einer Leukozyturie und/oder Proteinurie. Definiert ist das irAKI entsprechend seines Schweregrades nach CTCAE. Diese richtet sich ausschließlich nach dem Anstieg des Serum-Kreatinins ([Tabelle 127](#)), wobei bei Patient*innen mit erhöhtem Ausgangswert (AW) die relative Erhöhung ausschlaggebend ist. Eine immunvermittelte Genese ist wahrscheinlich, wenn andere auslösende Faktoren ausgeschlossen werden können und sich über ≥ 2 Messzeitpunkte ein Anstieg des Serumkreatinins $\geq 50\%$ zeigt. Letztlich kann eine irNephritis mit irAKI aber nur durch eine Nierenbiopsie gesichert werden.

Tabelle 127: Einteilung der irAKI Schweregrade

Schweregrad (G)	Definition
G 1	Kreatinin im Serum $1,5 \times$ AW oder $> 1 - 1,5 \times$ ONW
G 2	Kreatinin im Serum $> 1,5 - 3 \times$ AW oder $> 1,5 - 3 \times$ ONW
G 3	Kreatinin im Serum $> 3 \times$ AW oder $> 3 - 6 \times$ ONW
G 4	Kreatinin im Serum $> 6 \times$ ONW
AW = Ausgangswert, ONW = oberer Normwert	

13.7.1 Inzidenz und Risikofaktoren

Aus den Zulassungsstudien der ICI Nivolumab, Ipilimumab und Pembrolizumab ergab sich zunächst, dass ein irAKI in nur $2,2\%$ ($\geq$ Grad 3 $0,6\%$) der insgesamt 3700 eingeschlossenen Patient*innen auftrat und dieses irAE damit eine untergeordnete Rolle zu spielen schien. Die höchste irAKI-Rate trat unter Kombinationstherapie von Ipilimumab+Nivolumab ($4,9\%$) auf (vs. Nivolumab $1,9\%$, Ipilimumab $2,0\%$ und Pembrolizumab $1,4\%$) [\[2700\]](#). Aus sich anschließenden Auswertungen kleinerer Patient*innenkollektiven, die nicht, wie in den Zulassungsstudien durch deren Ein-/ Ausschlusskriterien vorselektioniert waren, zeichnet sich ab, dass zwischen $3,7$ und 29% der behandelten Patient*innen ein mögliches irAKI entwickeln [\[2701\]](#), [\[2702\]](#), [\[2703\]](#), [\[2704\]](#), [\[2705\]](#).

Eine umfangreiche Metaanalyse von zehn Studien zum Auftreten von irAKI unter Anti-PD1-ICI zeigte, dass das Relative Risiko (RR) eines irAKI im Vergleich zu nicht mit ICI behandelten Patient*innen bei $1,76$ liegt. Insgesamt unterliegen damit Patient*innen, die mit ICI behandelt werden, einem erhöhten Risiko ein irAKI zu entwickeln und diese potenziell schwerwiegende Nebenwirkung tritt bei bis zu einem Drittel der Patient*innen auf. Da es keine klare Indikation zur Nierenbiopsie gibt, diese aber die einzig zuverlässige Diagnosestellung eines irAKI ermöglicht, kann die Anzahl von

durch renale irAE betroffenen Patient*innen nur schätzungsweise mit 0,8 - 6,6 % angegeben werden [\[2701\]](#), [\[2702\]](#), [\[2703\]](#).

Eine reduzierte Ausgangs-GFR sowie das Vorliegen weiterer nicht-renaler irAE gehen mit einer erhöhten Rate von irAKI einher [\[2702\]](#), [\[2706\]](#). Zudem stellen die Kombinationstherapie aus Anti-CTLA4 und Anti-PD1/PD-L1, sowie die simultane Gabe von Protonenpumpeninhibitoren unabhängige Risikofaktoren für ein irAKI dar [\[2707\]](#). Ein Zusammenhang zwischen Baseline GFR bzw. Baseline-Kreatininwert und dem Auftreten von irAKI oder anderen irAE besteht nicht [\[2701\]](#). Es gibt keine Einschränkungen bzgl. der Empfehlung zur ICI-Therapie bei niereninsuffizienten Patient*innen. Ein Risikofaktor für das Auftreten von irAKI und anderen irAE stellen vorbestehende Autoimmunerkrankungen bzw. der Zustand nach bereits aufgetretenen irAE dar.

Der Einsatz von Nivolumab bei Patient*innen nach Nierentransplantation scheint nach einer neueren randomisierten Studie relativ sicher zu sein und wird im Detail in [Kapitel 13.1.1.3.2](#) diskutiert [\[2478\]](#).

13.7.2 Klinisches und laborchemisches Erscheinungsbild

Alle Patient*innen mit irAKI zeigen per definitionem einen GFR-Abfall bzw. einen Serumkreatininanstieg ([Tabelle 127](#)). 68 % der Patient*innen zeigen eine Pyurie, 21 % eine Eosinophilie, 16 % eine Hämaturie und 11 % eine Verschlechterung eines bestehenden Hypertonus, selten wird eine Proteinurie beobachtet [\[2700\]](#). Parameter, die die zugrunde liegende Genese des intrarenalen Nierenversagens näher einordnen können, existieren nicht. Neben einem Kreatininanstieg treten auch Elektrolytstörungen auf, hier in erster Linie als Hyponatriämie gefolgt von Hyperkaliämie [\[2704\]](#). Das zeitliche Auftreten des irAKI variiert stark und scheint bei CTLA4-Inhibitoren innerhalb der ersten 6 - 12 Wochen aufzutreten und damit schneller nach Therapiebeginn als unter PD1-Inhibitoren, die ein irAKI meist erst nach 3 - 12 Monaten induzieren.

Wird eine Nierenbiopsie durchgeführt, so zeigt sich in 2/3 der Fälle das histologische Bild einer akuten tubulointerstitiellen Nephritis (ATIN). In einem Viertel der Patient*innen wird eine granulomatöse Entzündung mit nicht-nekrotisierenden, epitheloidzelligen Granulomen gefunden, der Rest zeigt verschiedene Formen einer Glomerulonephritis wie Podozytopathien, Minimal-Change-Glomerulonephritis, Membranöse Glomerulonephritis oder Lupusnephritis. Das Auftreten einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) wird ebenfalls episodisch berichtet [\[2708\]](#).

13.7.3 Diagnostik

13.43	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Verdacht auf eine irNephritis sollte das diagnostische Vorgehen entsprechend der Tabelle 128 erfolgen.	
Level of Evidence 4	[2700] , [2702] , [2703] , [2709] , [2701] 4: Literaturquellen beziehen sich auf die in der Tabelle dargestellten diagnostischen Vorgehensweisen.	
	Starker Konsens	

Tabelle 128: Diagnostisches Vorgehen bei V.a. irNephritis

diagnostische Maßnahmen	
Anamnese	Miktionsverhalten/-Auffälligkeiten Medikation (z.B. NSAR, PPI)
Labordiagnostik	Blut: allgemeines irAE-Panel Kapitel 13.1 Urin: Sediment, Urinstreifentest
Bildgebung	Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege
Nierenbiopsie	optional ab G 2 bei therapierefraktärem Verlauf
Quelle: [2700] , [2703] , [2709] , [2701] , [2702]	

Die Diagnostik des irAKI als intrarenales Nierenversagen umfasst zunächst den Ausschluss eines prä- und oder postrenalen Nierenversagens sowie andere Ursachen eines intrarenalen Nierenversagens. Folgende Untersuchungen sind dazu hilfreich ([Tabelle 128](#)): Detaillierte Anamnese mit Fokus auf Co-Medikation, klinische Untersuchung, Sonographie, Bestimmung der Retentionsparameter und Elektrolyte (Serum-Natrium, -Kalium, -Kreatinin und -Harnstoff), Analyse des Urins (Streifentest, Sediment, Protein), Erheben des Hydratationsstatus (klinisch, Blutdruck, Sonographie).

13.7.4 Therapie

13.44	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei einer irNephritis sollte das therapeutische Vorgehen zunächst entsprechend der Tabelle 129 erfolgen.	
Level of Evidence 4	[2700] , [2702] , [2703] , [2705] , [2706] , [2707] 4: Literaturquellen beziehen sich auf die in der Tabelle dargestellten therapeutischen Vorgehensweisen.	
	Starker Konsens	

Tabelle 129: Therapie der irNephritis mit irAKI

Schweregrad (G)	Maßnahmen
G 1	ICI-Therapie fortführen Absetzen potenziell nephrotoxischer Substanzen
G 2	ICI-Therapiepause Glukokortikoid-Therapie (beispielsweise mit (Methyl-) Prednisolon 0,5 - 1 mg/kg KG/d) bis G 1 erreicht Ausschleichen über 2 - 4 Wochen bei Rückgang auf G 1 ICI Re-Exposition möglich
G 3-4	ICI-Therapieabbruch meist indiziert Glukokortikoid-Therapie (beispielsweise mit (Methyl-) Prednisolon 1 - 2 mg/kg KG/d)
Quelle: [2707] , [2700] , [2703] , [2706] , [2705] , [2702]	

Bei Vorliegen prä- oder postrenaler Ursachen erfolgt die hierfür geeignete Therapie sowie bei V.a. irAKI ein Absetzen nephrotoxischer Medikamente (einschließlich frei verkäuflicher Medikamente). Beim Auftreten eines irAKI ersten Grades, lässt sich die ICI-Therapie in der Regel fortführen. Ab einem irAKI Grad 2 erscheint eine histologische Abklärung und Einleitung einer oralen Glukokortikoid-Therapie (beispielsweise mit (Methyl-) Prednisolon 0,5 - 1 mg/kg KG/d) sinnvoll. Im Fall eines irAKI von maximal Grad 2 und adäquatem Ansprechen auf die Glukokortikoid-Therapie (Kreatininrückgang auf Werte entsprechend einer Toxizität Grad 1 / AW), erscheint die Wiederaufnahme der ICI-Therapie möglich. Bei Verschlechterung, ausbleibender Besserung > 7 Tage oder ≥ Grad 3, ist meist eine höherdosierte Glukokortikoid-Therapie notwendig. Bei Verschlechterung oder ausbleibender Besserung unter höherdosierter Glukokortikoid-Therapie ≥ 3 Tage ist eine zusätzliche Immunsuppression notwendig. Bezüglich der anzustrebenden Dauer der

Glukokortikoid-Therapie gibt es keine Evidenz. Die ASCO 2021 Leitlinie schlägt einen Beginn der Dosisreduktion bei Abfall der Retentionsparameter auf das Niveau eines irAKI $\leq$ Grad 1 vor. Bei initialem Vorliegen eines irAKI Grad 2 erscheint es sinnvoll, das Glukokortikoid über einen Zeitraum von 2 - 4 Wochen, bei $\geq$ Grad 3 über mindestens vier Wochen auszuschleichen. Bei einer Toxizität $\geq$ Grad 3 ist meist ein endgültiger Therapieabbruch zu erwägen, sofern die ICI-Therapie als führend ursächlich angesehen wird [\[2449\]](#).

13.8 Neurologische irAE

13.8.1 Übersicht - ICI-induzierte neurologische Syndrome

13.8.1.1 Klinisches Erscheinungsbild

Neurologische ICI-induzierte Krankheitsbilder (Neurologische irAE) umfassen ein breites Spektrum an Symptomen und Syndromen. Dazu gehören insbesondere Erkrankungen des [\[2710\]](#), [\[2711\]](#), [\[2712\]](#), [\[2713\]](#)

a) Peripheren Nervensystems:

- Polyneuropathien unter Einschluss autonomer Neuropathien
- Guillain-Barré-Syndrom als Polyradikuloneuritis
- Myasthenia gravis, Myositis sowie der Myasthenie-Myositis-Komplex

b) Zentralen Nervensystems:

- aseptische Meningitis
- Enzephalitis
- demyelinisierende Erkrankungen
- Vaskulitis
- sonstige Erkrankungen, wie z.B. isolierte Hirnnervenausfälle

Die Mehrzahl der Krankheitsbilder wird mit Grad 1 - 2, seltener mit Grad $\geq$ 3 berichtet. Gleichzeitig gibt es Fallserien, die die Symptomatik in mehr als 60 % der Betroffenen mindestens Grad 3 zuordnen [\[2714\]](#). Letztlich ist diese statistische Betrachtung im Einzelfall nicht ausschlaggebend, da mit klinischer Vigilanz Dynamik und Schwere der neurologischen irAE eingeschätzt werden müssen.

Nachfolgend werden die wesentlichen neurologischen irAE vorgestellt. Die einzelnen diagnostischen und therapeutischen Schritte orientieren sich an der klinischen Verdachtsdiagnose [\[2602\]](#), [\[2715\]](#).

13.8.1.2 Inzidenz

Die Häufigkeit neurologischer irAE bei mit ICI behandelten Patient*innen wird mit 1 - 6 % angegeben [\[2710\]](#), [\[2711\]](#). Bei ICI-Kombinationen ist die Häufigkeit mit 2,8 % am höchsten, unter CTLA4-Inhibitoren 2,2 % und bei PD1/PD-L1-Inhibitoren mit 1 % am geringsten [\[2711\]](#), [\[2712\]](#). Mehrheitlich handelt es sich um *de novo* Präsentationen. Subklinische oder vorbestehende Autoimmunerkrankungen können durch die den ICI eigene Entkopplung des Immunsystems demaskiert und potenziert werden [\[2713\]](#).

Das periphere Nervensystem ist deutlich häufiger betroffen als das zentrale Nervensystem [\[2716\]](#), [\[2717\]](#), wobei es auch Überlappungen gibt [\[2450\]](#), [\[2714\]](#). ICI-assoziierte neurologische irAE treten meist 3 - 13 Wochen nach Start der Therapie auf, selten auch später [\[2449\]](#), [\[2453\]](#).

13.8.1.3

Diagnostik

Es gibt keine vergleichenden Studien zur Diagnostik neurologischer irAE.

Die [Tabelle 130](#) und die [Tabelle 131](#) beinhalten die wesentlichen und ggf. erweiternden diagnostischen Schritte zur Abklärung ICI-induzierter neuromuskulärer irAE und zentraler ICI-induzierter neurologischer irAE. Aufgrund der individuellen Befundkonstellationen auch im Hinblick auf Komorbiditäten und spezifische Gefährdungsmomente ist eine gemeinsame interdisziplinäre Entscheidungsfindung zwischen Neurolog*innen und behandelnden Onkolog*innen unbedingt anzustreben [\[2718\]](#).

Tabelle 130: Diagnostik neuromuskulärer irAE

Diagnostik und Befunde	ICI-induzierte Myasthenia gravis	ICI-induzierte Myositis	ICI-induzierte PNP	ICI-induziertes Guillain-Barré-Syndrom (GBS)
Details in der Anamnese	Schwäche (okulär, bulbär, proximale Extremitäten, Kopfhaltung), Doppelbilder im Verlauf Atembeteiligung möglich		subakute Entwicklung der Symptome, sensomotorische Defizite distal betont oder fleckförmig, autonome Störungen	progrediente meist aufsteigende symmetrische Schwäche und Sensibilitätsstörungen, mitunter Hirnnervenbeteiligung (Dysarthrophonie, Dysphagie), Atemstörung
	eher schmerzlos	eher schmerzhaft	Sicca-Syndrom, verändertes Muster beim Schwitzen, Störungen bei Stuhlgang oder Wasserlassen, erektile Dysfunktion, Hautveränderungen, Synkopen, orthostatische Intoleranz bzw. Präsynkopen	Gliederschmerzen und Rückenschmerzen häufig begleitend
neurologischer Untersuchungsbefund	Okulomotorikstörungen, proximale Paresen bulbäre Symptome (Dysarthrophonie, Dysphagie) Kopfhalteschwäche neuromuskuläre Atemstörung keine sensible Beteiligung		Motorik: schlaffe, später atrophe Paresen, insbesondere (Fuß- und Zehenheber, Fingerspreizer), Sensibilitätsstörungen distal oder fleckförmig sensible Ataxie Feinmotorikstörung	akrale Parästhesien und Sensibilitätsstörungen, proximal betonte symmetrisch aufsteigende Paresen, niedriges bis erloschenes Reflexniveau Beteiligung Atemmuskulatur (peak flow, FVC)

Diagnostik und Befunde	ICI-induzierte Myasthenia gravis	ICI-induzierte Myositis	ICI-induzierte PNP	ICI-induziertes Guillain-Barré-Syndrom (GBS)
			auffällige Befunde Orthostase/Schellong	Ausfälle insbes. der kaudalen Hirnnerven (VII, IX, X), somit Hypomimie, Dysarthrie, Dysphagie
stützende Diagnosekriterien neben Klinik	fluktuierende muskuläre Ermüdung, objektivierbar in der 3/sek Stimulation (pathologisches Dekrement), Besserung auf Acetylcholinesterase-Hemmer (Tensilon-Test), cave: unspezifisch!	erhöhte CK/Myoglobin Schmerz EMG: Pathologische Spontanaktivität, myogene Rekrutierung	Ausschluss Infektion und Meningeosis durch Liquorpunktion Neurophysiologie: Zeichen axonaler und/ oder demyelinisierender Schädigung bei autonomer Beteiligung: Herzratenvarianzanalyse, synaptic skin response (SSR) ggf. Ausschluss spinaler Raumforderung durch spinale MRT und/oder Plexus MRT bei komplexer Befundkonstellation zerebrale MRT	
Basislabordiagnostik und weiterführende Diagnostik	Antikörper gegen AChR, MuSK, LRP4 (Rarität!)	zwingend: CK, Myoglobin, LDH, Kreatinin/GFR bei Rhabdomyolyse	PNP-Ursachen: BSG, CRP, Differenzial-Blutbild, Elektrolyte, Transaminasen, Kreatinin, Harnstoff, HbA1c, Vitamin	Antikörpertestung für GBS-Varianten (Gangliosid-Antikörper)

Diagnostik und Befunde	ICI-induzierte Myasthenia gravis	ICI-induzierte Myositis	ICI-induzierte PNP	ICI-induziertes Guillain-Barré-Syndrom (GBS)
	Frage nach kardialer Beteiligung (insbesondere bei Myositis-Myasthenie-Overlap) (EKG, Troponin, CK Unterformen, TTE, Kardio-MRT bei V.a. konkomitante Myokarditis (siehe Kapitel 13.10))	Myositis-Antikörper optional Muskel-MRT Muskelbiopsie nur im Ausnahmefall	B6 und B12, ggf. Holotranscobolamin, TSH, CDT bei Demyelinisierung: Bence-Jones-Protein, Immunfixation, IgG4 ANA, ANCA, AK gegen Myelin assoziiertes Glykoprotein (Anti-MAG-AK), Contactin, Neurofascin, Panel von Antikörpern gegen onkoneurale und neuropile Antigene AK gegen ganglionäre AChR Diagnostik bzgl. Borrelien, Hepatitis B und C und HIV	
Lumbalpunktion und typische Befunde	keine LP indiziert Normalbefund Normalbefund auch für Albuminquotient und Gesamteiweiß		Normalbefund für Zellzahl, Laktat, Reiber-Schema ggf. löslicher IL-2 Rezeptor (Frage Sarkoidose) Zytologie zur Frage maligner Zellen/ Immunhistochemie Virologie und Bakteriologie	
			Zytoalbuminäre Dissoziation (Schrankenfunktionsstörung führt zu	

Diagnostik und Befunde	ICI-induzierte Myasthenia gravis	ICI-induzierte Myositis	ICI-induzierte PNP	ICI-induziertes Guillain-Barré-Syndrom (GBS)
			erhöhtem Albuminquotienten und Gesamtprotein bei normaler Zellzahl)	
Pulmologie	Lungenfunktion, Vitalkapazität, BGA zur Frage Hyperkapnie FEES zur Frage Schluckstörung/Aspirationsgefahr Gefährdung bei instabilen bulbären und respiratorischen Symptomen (Vitalkapazität < 1.000 ml bei Frauen bzw. < 1.500 ml bei Männern) [2719] [2449] .		Rarität	Lungenfunktion, Vitalkapazität, BGA, FEES zur Frage Schluckstörung
in Anlehnung an Johnson, Saranga-Perry et al. 2015 [2719] , Jordan, Benesova et al. 2021 [2718] , Schneider, Naidoo et al. 2021 [2449] , Haanen, Obeid et al. 2022 [2450]				

Tabelle 131: Diagnostik zentraler neurologischer irAE

	aseptische irMeningitis	irEnzephalitis	irDemyelinisierung (1) Multiple Sklerose, (2) Myelitis, (3) Hirnnervenausfälle
Anamnese	Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Photophobie, ggf. auch epileptische Anfälle	anfallstypische Symptome, (Kurzzeit)gedächtnis-Störungen, psychotische Symptome	Fokus auf (1) disseminierte neue neurologische Symptome, (2) Querschnittssymptome, Blasenstörung, (3) Visusstörung
klinische Untersuchung	neurologische Untersuchung, Funduskopie meningeale Reizungszeichen	neurologische Untersuchung und möglichst neuropsychologische/ psychiatrische Mitbeurteilung Orientierend z.B. MoCA-Test	neurologische und neuroophthalmologische Untersuchung
Labordiagnostik	CRP, Diff.-Blutbild, Nierenfunktion, Leberwerte, Schilddrüsenfunktion, Elektrolyte (Frage Entzündung, metabolische Ursache)		<u>Antikörper (Serum und Liquor)</u> ANA und ENA, Aquaporin-4 IgG, MOG, Anti-HU, CRMP5-CV2 [2720]
	ggf. ergänzen: Cortisol und ACTH bzgl. NNR-Insuffizienz	bei V.a. Vaskulitis ANA, ANCA, TPO und Thyreoglobulin,	(1) JCV ggf. ergänzen Schilddrüsenwerte und Antikörper

	aseptische irMeningitis	irEnzephalitis	irDemyelinisierung (1) Multiple Sklerose, (2) Myelitis, (3) Hirnnervenausfälle
		Nüchterncortisol, ACTH, GQ1b-AK Frage Bickerstaff Enzephalitis, HIV Toxikologie Screening <u>Antikörper in Serum und Liquor:</u> AK-Panel (onkoneural und neurophil) wie z. B. Anti-Hu, Anti-Ma2, Anti-CASPR2, Anti-NMDAR, LGI1 [2721]	Vitamin B12 Nüchterncortisol und ACTH HIV
Liquorpunktion (LP)	bei klinischem Anhalt für Hirndruck zwingend zuvor CCT, Messung Eröffnungsdruck, Liquorbasislabor (meist leicht erhöhte Zellzahl mit lymphozytärer Reiz-Pleozytose und erhöhtem Albumin-quotienten, Gesamtprotein)	bei klinischem Anhalt für Hirndruck zwingend zuvor CCT und Messung Eröffnungsdruck Liquorbasislabor: deutliche Pleozytose (cave Initialstadium, dann Re-LP), meist erhöhte Zellzahl mit lymphozytärer Pleozytose, erhöhtem Albuminquotienten und Protein, normale Glukose und Laktat, Ig Synthesen im Reiber-Schema	Liquorbasislabor: leichte lymphozytäre Pleozytose, intrathekale Synthese (OKB, Reiber-Schema), unauffälliges Laktat

	aseptische irMeningitis	irEnzephalitis	irDemyelinisierung (1) Multiple Sklerose, (2) Myelitis, (3) Hirnnervenausfälle
erweitertes Labor	Indikation virale PCR (HSV, VZV), Bakteriologie und Serologie (insb. Borrelien, Lues) bei klinischem Anhalt für differenzialdiagnostisch entzündlichen Prozess Ausschluss meningeale Karzinomatose (mäßige Pleozytose, Zytologie, erhöhtes Laktat, ggf. Immunhistochemie)		
Bildgebung	zerebrales und spinales MRT mit KM-Gabe hinsichtlich meningealer KM-Aufnahme und Verdickung oder Tumormanifestationen Orbitadünnschichtaufnahmen bei V.a. Optikusneuritis axiale MRT Dünnschichtung bei V.a. Myelitis bei V.a. Vaskulitis darc blood Sequenz		
Neurophysiologie	EEG bei V.a. epileptische Anfälle oder non-convulsiven Status epilepticus		evozierte Potentiale (visuell, sensibel)
Zusatzdiagnostik			Restharnbestimmung bei V.a. Blasenentleerungsstörung Röntgen Abdomen bei V.a. Obstipation
MoCA-Test: Montreal-Cognitive-Assessment-Test Literatur: [2721] , [2720]			

13.8.1.4 Therapie

Es gibt keine vergleichenden Studien zur Therapie der neurologischen irAE, jedoch eine zunehmende Zahl von Fallberichten/-serien, strukturierte retrospektive Auswertungen und systematische Übersichtsarbeiten.

13.45	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Die Therapie neurologischer irAE sollte sich an dem in der Abbildung 18 gezeigten Algorithmus orientieren.	
Level of Evidence 4	[2722] , [2723] , [2724] , [2725] , [2726] , [2727] , [2728] , [2729] , [2718] , [2730] , [2711] , [2539] 4: Literaturquellen beziehen sich auf die in der Abbildung dargestellten therapeutischen Vorgehensweisen.	
	Starker Konsens	

Ein Behandlungsalgorithmus neurologischer irAE in Anlehnung an Jordan et al. 2021 [\[2718\]](#) und Haanen et al. 2022 [\[2450\]](#), der sich jeweils an der Symptomschwere und Dynamik der neurologischen Symptomatik orientiert, wird in [Abbildung 18](#) dargestellt. Wenn nach 2 - 3 Monaten unter klinischen Aspekten keine niedrigdosierte Glukokortikoidgabe zur Erhaltungstherapie möglich ist, sind mit Blick auf das Nebenwirkungsprofil anderweitige langfristig wirksame Immuntherapien (siehe [Abbildung 18](#)) zu beginnen [\[2449\]](#), [\[2718\]](#).

In ca. 70 % der Fälle ist der Einsatz von Glukokortikoiden erfolgreich [\[2450\]](#), [\[2714\]](#). In frühen Fallserien verstarben bis zu 8 % der Patient*innen an den Folgen der neurologischen irAE (primär aufgrund kardialer Mitbeteiligung) [\[2729\]](#), zwischenzeitlich werden 1 % der neurologischen irAE als schwerwiegend eingestuft [\[2731\]](#). Mehr als 50 % der Betroffenen weisen Langzeitfolgen auf [\[2711\]](#), [\[2450\]](#), [\[2714\]](#). Die Wiederaufnahme der ICI-Therapie nach neurologischen irAE bedarf einer sorgfältigen Evaluation und Abwägung [\[2450\]](#), [\[2714\]](#).

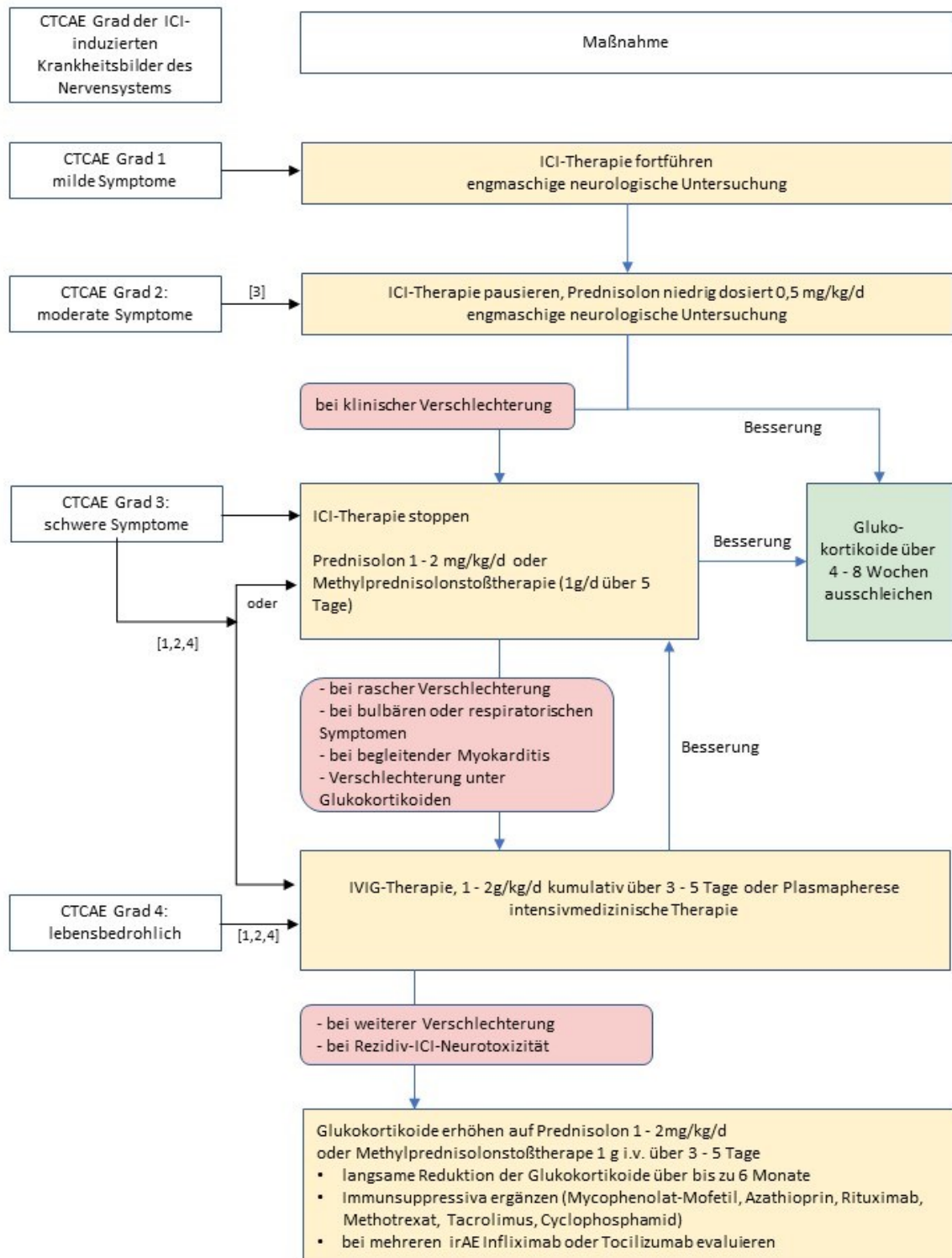


Abbildung 18: Behandlungsalgorithmus neurologischer irAE

Bei myasthenen Symptomen kommt Pyridostigmin ab 3 x 30 mg oral bis zu 600 mg täglich zum Einsatz; 30 mg orales Pyridostigmin entspricht bei Anwendung i.v. 1 mg oder 0,75 mg Neostigmin i.m. Im Falle einer kontrollierten Beatmung ist Pyridostigmin verzichtbar.

[1] Paderi, A. et al. 2021 [\[2723\]](#)

[2] Petrelli, F. et al. 2020 [\[2722\]](#)

[3] Jordan, B. et al. 2021 [\[2718\]](#)

[4] Psimaras, D. et al. 2019 [\[2729\]](#), Shelly, S. et al. 2020 [\[2539\]](#), Allenbach, Y. et al. 2020 [\[2728\]](#), Touat, M. et al. 2018 [\[2727\]](#), Safa, H. et al. 2019 [\[2730\]](#), Suzuki, S. et al. 2017 [\[2726\]](#), Kao, J.C. et al. 2018 [\[2725\]](#), Dubey, D. et al. 2019 [\[2711\]](#), Sechi, E. et al. 2020 [\[2724\]](#)

13.8.2 Periphere neurologische irAE

13.8.2.1 irMyasthenia gravis

Ursächlich für die Myasthenia gravis (MG) ist eine Störung der neuromuskulären Erregungs-Übertragung. Typische Zeichen sind symmetrische proximale Paresen und belastungsabhängige Muskelschwäche. Im Gegensatz zur klassischen idiopathischen Myasthenie, die häufig mit Ptosis und Doppelbildern beginnt, kommt es bei der irMyasthenie eher bereits initial zu bulbärer Schwäche (Schluck- und Sprechstörung), die sich bis zur Beteiligung der Atemmuskulatur mit respiratorischer Insuffizienz, häufig dann potenziert durch die Aspiration entwickelt. In einer Fallserie von 65 Patient*innen unter ICI-Therapie waren die häufigsten Symptome einer irMyasthenie Ptose (75 %), Dyspnoe (62 %), Paresen (55 %), Dysphagie (48 %), und Doppelbilder (42 %) [\[2730\]](#).

Die Myasthenie ist schmerzlos und geht ohne CK-Erhöhung einher, gleichzeitig wurde in bis zu 30 % der Betroffenen mit irMyasthenie eine gleichzeitige Myositis, gehäuft auch Myokarditis beobachtet [\[2729\]](#).

Sowohl unauffällige Befunde für Antikörper als auch fehlende neurophysiologische Zeichen einer Ermüdung (pathologisches Dekrement) schließen die Diagnose nicht aus und sind zur Einleitung einer Therapie nicht abzuwarten.

Therapie: Bulbäre Symptome und/oder Anhalt für Atembeteiligung indizieren eine stationäre Aufnahme und Überwachung. Diese ist ebenso anzustreben, wenn die Symptomfolge innerhalb weniger Tage rasch zunimmt. Gleichzeitig gibt es milde irMyasthenie-Fälle, die lediglich mit Ptosis und Doppelbildern unter nur geringer Gabe von Glukokortikoiden remittieren [\[2718\]](#). Die klinische Erfahrung zeigt, dass eine - bei klinischer Dynamik - wahrscheinlich eintretende und dann geplante elektive Intubation und Beatmung über wenige Tage mit zwischenzeitlicher Beurteilung des Therapieeffektes der Akutinterventionen (insbesondere Immunglobuline und Plasmapherese/Immunadsorption) vorteilhafter ist als ein beobachtendes Zuwarten. Insbesondere bei krisenhafter Verschlechterung ist der unverzügliche Einsatz rasch wirksamer Immuntherapien (Immunglobuline, Plasmapherese) [\[2450\]](#) notwendig, ggf. additiv zu Glukokortikoiden, deren Effekt im Vergleich dazu etwas verzögert eintritt. Diese führt zu einer prognostischen Verbesserung [\[2730\]](#).

Neben den Immuntherapien steht als symptomatische Therapie zusätzlich Pyridostigmin zur Verfügung, das in Abhängigkeit vom Körpergewicht meist

wiederholt unretardiert (alle 4 - 6 Stunden) oder retardiert (alle 6 - 10 Stunden) verabreicht wird. Eine angemessene Dosis für z.B. 70 - 80 kg schwere Patient*innen liegt zwischen 300 und 500 mg (in Ausnahmefällen 600 mg) täglich. Häufige cholinerge Nebenwirkungen wie Durchfall, Harndrang oder auch Lidmyoklonien bis zu Muskelkrämpfen sind sensible Hinweise für eine relative Überdosierung und erfordern eine Dosisreduktion.

In einigen Fallserien der irMG-Syndrome mit prädominant bulbärer Beteiligung waren die Verläufe in bis zu 30 % tödlich [2732] und eine begleitende Myokarditis verdoppelte die Mortalität - siehe Kapitel Kardiale irAE (Kapitel 13.10) und Rheumatische Toxizität (Kapitel 13.6) [2733], [2734].

13.8.2.2 irMyositis

Die irMyositis (Inzidenz bis 1 %) wird aufgrund ihrer im Gegensatz zur idiopathischen oder paraneoplastischen Myositis als eigene diagnostische Entität gesehen. Sie geht einher mit einer schmerzhaften, häufig abrupten CK-Erhöhung (Rhabdomyolyse), die sich in symmetrischen Paresen, Bulbärsymptomatik (Schluck- und Sprechstörung), respiratorischer Insuffizienz (bis zu 20 %), aber auch Okulomotorikstörung (hier klinische Überlappung zum Myasthenie-Komplex) zeigt. Sehr häufig normalisiert sich die CK innerhalb weniger Tage (im Mittel eine Woche, Range 1 - 35 Tage) oder verbleibt nachfolgend auf einem Drittel des erhöhten Wertes [2539]. Histologisch zeigt sich eine eindruckliche Muskelnekrose und in der EMG in der betroffenen Muskulatur pathologische Spontanaktivität. Einer gleichzeitigen Myokarditis muss immer nachgegangen werden (siehe Kapitel 13.8.2.3: irMyasthenie und Myositis Overlap-Syndrom). Differenzialdiagnostisch sind Polymyalgia rheumatica und Myofasciitis zu bedenken [2735].

Therapie: Neben Glukokortikoiden erfordern ca. 40 % der Patient*innen rascher wirksame Immuntherapien wie IVIG oder Plasmapherese, insbesondere bei rascher Dynamik, bulbärer und Atem- sowie Herzbeteiligung [2718].

Bei ca. 80 % der Patient*innen sind Verlauf und Prognose unter Berücksichtigung der in [Abbildung 18](#) dargestellten Therapie günstig. Bei milden Symptomen ist ein Absetzen der ICI-Therapie über wenige Tage ausreichend, sodass hier letztlich von einer reinen Rhabdomyolyse ausgegangen werden kann.

13.8.2.3 irMyasthenie und Myositis Overlap

Myasthenie und Myositis überlappen sich in etwa 30 % der Fälle [2710], [2729], [2730], [2450]. Eine hinreichende klinische Differenzierung ist nicht immer möglich und aufgrund des immuntherapeutisch ausgerichteten Behandlungsalgorithmus auch nicht zwingend. Die diagnostische Frage nach dem Vorliegen der Begleitmyokarditis bei 8 % der Patient*innen mit irMyasthenie und 30 % der Patient*innen mit irMyositis [2718] auch bei klinischer Beschwerdefreiheit muss im Zentrum der Behandlung dieser Patient*innengruppe stehen.

13.8.2.4 irPolyneuropathie

Sensomotorische Neuropathien in Zusammenhang mit ICI sind häufig flüchtig und werden daher unterdiagnostiziert [2718]. Neurophysiologisch weisen irPolyneuropathien primär demyelinsierende Schädigungsmuster auf, der maximalen Ausprägung als GBS (siehe unten) wird eine Inzidenz von 0,2 - 0,4 % zugeschrieben.

Chronische demyelinisierende Neuropathien entwickeln sich selten und eher bei älteren Patientinnen [2718].

Zum anderen bestehen auch immunvermittelte axonale sensomotorische Neuropathien, mitunter auch nur sensorisch. Hier fällt die Differenzierung von vorbestehenden toxischen Neuropathien durch vorangegangene Chemotherapien schwer. In einer Metaanalyse, die Patient*innen mit Lungenkarzinomen und Mammakarzinom einbezog, war eine Kombination aus einer Chemo- und Immuntherapie mit einem Risiko einer höhergradigen Polyneuropathie verbunden [2736].

Diese axonalen Neuropathien sind häufig mild und remittieren mehrheitlich spontan [2737]. Sie bedürfen bei Vorliegen eines neuropathischen Schmerzes (spontan oder bei Provokation) einer Schmerztherapie durch membranstabilisierende Substanzen wie Pregabalin, Amitriptylin oder Duloxetin [2718]. Selten ist eine vaskulitische Neuropathie zu differenzieren.

Typische klinisch anamnestische Zeichen einer irPolyneuropathie sind sensible Reiz- und Ausfallerscheinungen wie z.B. Kribbeln, Parästhesien (diese auch potenziert durch Wärme oder Kälte), distal betonte Hypästhesie aber auch glühend-brennende Schmerzen spontan und/oder bereits bei leichter Berührung. Die Anamnese umfasst zudem die Frage einer vorbestehenden Neuropathie aufgrund von Risikofaktoren, wie z.B. diabetischer Genese. Die sensible Affektion der Nerven kann sich aber auch als Ganglionopathie (dann typischerweise nur nestförmig) zeigen [2713]. Beispiel einer sensomotorischen Neuropathie können auch Plexusaffektionen sein, wie z.B. die neuralgische Schulteramyotrophie.

Zusätzlich können motorische Reiz- und Ausfallerscheinungen wie z.B. Muskelzucken (Faszikulationen), Muskelkrämpfe oder Paresen auftreten [2718].

Die autonome Neuropathie ist eine besondere Form der irPolyneuropathie. Die Symptome können Funktionen der somatischen Nerven betreffen (z.B. Pupillomotorik). Es sind aber auch trophische Störungen (z.B. Ödeme, Ulkus, Hypo- oder Anhidrosis), vasomotorische Störungen (z.B. orthostatische Hypotonie, Ruhetachykardie), gastrointestinale Symptome (Schluckbeschwerden durch eine Ösophagusdystonie, Gastroparese mit Dyspepsie, Diarrhoe, Obstipation, Cholezystopathie, Störung der exokrinen Pankreasfunktion) und urogenitale Symptome wie Blasenentleerungsstörungen durch eine Detrusorhypokontraktilität oder hypoaktiven Sphinkter möglich [2738]. Gefährliche Folgen einer afferenten autonomen Denervierung sind auch ein fehlender Schmerz bei Koronarschämie oder eine fehlende vegetative Reaktion bei Hypoglykämie. Die Symptome können unspezifisch und ähnlich wie die anderer irAE z.B. des Gastrointestinaltraktes mit Diarrhö oder Obstipation anmuten. Für die irNeuropathie wurde die enterische Neuropathie kasuistisch berichtet.

13.8.2.5

Guillain-Barré Syndrom (GBS) als Sonderform der irNeuropathie

Das ICI-Therapie-assoziierte Guillain-Barré-Syndrom (irGBS, auch als akute inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie bezeichnet) ist eine sehr seltene autoimmunvermittelte Polyneuritis der spinalen Nervenwurzeln und peripheren Nerven mit einer Inzidenz von ~0,2 % - 0,4 % [2450]. Klinisch bestehen hier klassische aufsteigende Symptome mit beidseitiger proximaler Schwäche, Ataxie, distaler sensibler Störungen und autonomer Beteiligung, neben einer möglichen Beteiligung der Hirnnerven. Sind ausschließlich die Vorderwurzeln betroffen, kommt es zu einer

isolierten asymmetrischen Schwäche. Korrespondierend zur Schwellung der Nervenwurzeln stellt sich durch limitierten Liquorfluss eine zytoalbuminäre Dissoziation ein. Gangliosid-Antikörper sind negativ.

Therapie: Im Gegensatz zum nicht ICI-induzierten GBS sind auch Glukokortikoide in der Behandlung des irGBS effektiv und werden durchaus als optionale Erstlinientherapie eingesetzt ([Abbildung 18](#)). IVIG kommen als zusätzliche oder alternative Behandlungsansätze in Betracht, wenn der Therapieerfolg unzureichend ist oder Glukokortikoide nicht einsetzbar sind. Bei schwerer und rasch progredienter Symptomatik, insbesondere bei bulbärer Affektion oder respiratorischer Beteiligung, ist eine unverzügliche Plasmapherese indiziert [\[2529\]](#), [\[2739\]](#), [\[2740\]](#), [\[2450\]](#). Damit verknüpft sind ein engmaschiges neurologisches und internistisches Monitoring mit Blick auf Hyperkapnie und autonome Entgleisungen (reduzierte Herzfrequenzvarianz) im Rahmen einer möglichen der Erkrankung eigenen autonomen Beteiligung.

13.8.3 Zentrale Nebenwirkungen

13.8.3.1 Aseptische irMeningitis

Die Ursache der aseptischen irMeningitis unter ICI ist bislang nicht hinreichend verstanden. Klinische Zeichen sind mit Kopfschmerzen zunächst unspezifisch, können sich aber über Photophobie, Übelkeit, Lichtscheu und Erbrechen als meningeale Reizungszeichen erstrecken. Bei der Liquorpunktion kann der Eröffnungsdruck erhöht sein. Der Liquor zeigt eine unspezifische lymphozytäre Pleozytose und keinen Anhalt für eine Infektion. In einer Fallsammlung von 40 Patient*innen begannen die Symptome im Median nach zwei Zyklen (Bereich 1 - 14 Zyklen) und die häufigsten Symptome waren Kopfschmerzen und Fieber [\[2741\]](#). Da die klinische Verschlechterung rasch nach Erstsymptomen eintritt, ist eine gründliche Beurteilung dieser oftmals unspezifischen Symptome notwendig. Bei rascher klinischer Verschlechterung erscheint die Einleitung einer hochdosierten i.v. Methylprednisolon Therapie sinnvoll [\[2741\]](#), [\[2742\]](#), [\[2713\]](#), für die Behandlung mit IVIG gibt es nur Einzelfallberichte.

13.8.3.2 irEnzephalitis

Sobald eine Parenchymmanifestation und fokale neurologische Symptome auftreten, handelt es sich um eine irEnzephalitis. Assoziierte Antikörper können in etwas ca. 50 % der Fälle der irEnzephalitis nachgewiesen werden und werden insbesondere bei einem intrazellulären antigenen Target als onkoneurale Antikörper verstanden. Somit handelt es sich um durch die ICI-Behandlung entkoppelte paraneoplastische Phänomene [\[2713\]](#). In der MRT können T2 FLAIR positive (hyperintense) Läsionen dargestellt werden. Handelt es sich um Antikörper gegen Oberflächenantigene kann die MRT unauffällig sein.

Für die irEnzephalitis sind eine quantitative und qualitative Bewusstseinsstörung, insbesondere Kurzzeitgedächtnis-Störungen, typisch [\[2743\]](#), [\[2744\]](#). Zudem kann es zu fokalen Defiziten wie Parese, Aphasien und epileptischen Anfällen sowie psychiatrischen Symptomen kommen. Da die epileptischen Anfälle oft nicht generalisiert, sondern komplex fokal als psychomotorische Anfälle mit isolierter Bewusstseinsstörung und Verwirrtheit ablaufen (dyskognitive Anfälle) kann es zu Fehldiagnosen wie Delir, Enzephalopathie oder einer neurodegenerativen Demenz kommen. Ein Meningismus kann fehlen. Neben limbischen Enzephalitiden kommt es

zu weiteren immunologisch vermittelten Phänomenen wie progressive cerebelläre Syndrome oder auch Opsoklonus-Myoklonus Syndrome [2713].

Differenzialdiagnostisch ist der Ausschluss einer HSV-Enzephalitis zu bedenken [2745], insbesondere wenn hierfür klassische klinische Hinweise (Paresen, Aphasie, epileptische Anfälle, für HSV typische temporale MRT Veränderungen, Fieber, lymphozytäre deutliche Pleozytose) bestehen sollten. Bei Immunsupprimierten oder sehr akuter Klinik können diese klassischen Indikatoren im Einzelfall (noch) fehlen. In diesen Fällen ist die Abschirmung mit Aciclovir bis zum Erhalt der PCR sinnvoll.

Therapie: Während in der akuten Phase auch analog des Algorithmus (Abbildung 18) Glukokortikoide sowie bei schwerwiegender Klinik Immunglobuline und Plasmapherese zum Einsatz kommen, werden im weiteren Verlauf zur Glukokortikoidreduktion auch B-Zell depletierende Therapien (z.B. Rituximab) eingesetzt [2449].

13.8.3.3

Zentrale demyelinisierende irAE

Multiple Sklerose (Encephalomyelitis disseminata), Myelitis, Optikusneuritis

Bei mit ICI behandelten Patient*innen wurde eine zunehmende zentrale Demyelinisierung beobachtet, wovon in einer Fallserie bei 57 % retrospektiv bereits Multiple Sklerose Kriterien erfüllt waren [2746]. Unter ICI kam es zu schweren, in Einzelfällen komplikationsträchtigen und tödlichen Schubereignissen. Zudem wurden schwere multifokale gleichzeitige Demyelinisierungsherde im Sinne einer akuten demyelinisierenden Enzephalomyelitis (ADEM) beschrieben [2745].

Die irEnzephalitis disseminata kann in Schüben oder auch primär progredient verlaufen. Initiale Symptome können Parästhesien, Dysästhesien, Ataxien, Schwindel, Visusstörungen (Optikusneuritis) und autonome Symptome wie Obstipation oder Blasenentleerungsstörungen beinhalten.

In einem Review werden bei 4 % von 428 Patient*innen unter ICI-Therapie damit assoziierte demyelinisierende Syndrome berichtet, wobei die Hälfte der Patient*innen eine Myelitis erlitt [2747]. Bei der Myelitis, die selten auftritt und dann mehrheitlich seronegativ verläuft, wird eine transversale und langstreckig ausgedehnte Myelonläsion beobachtet. Korrespondierend dazu können entsprechend der Lokalisation eine Querschnittssymptomatik, autonome Störungen, Schmerzen, Blasen-Mastdarm-Störungen und eine Spastik bestehen. Bei zervikaler Myelonaffektion besteht die Gefahr der respiratorischen Insuffizienz [2747], [2748]. Die Behandlung folgt auch hier dem in Abbildung 18 dargelegten Algorithmus.

13.9 Augentoxizität

Immunvermittelte okuläre Nebenwirkungen unter ICI sind selten und werden je nach Patient*innenkollektiv und Therapieform bei ca. 1 % der Behandelten berichtet [\[2749\]](#). Die meisten Fälle werden als Fallberichte oder im Rahmen von Fallserien berichtet, sodass die Datenlage bezüglich dieser potenziell relevanten ICI-Nebenwirkung schlecht ist. Laut einer systematischen Übersichtsarbeit von Martens et al. (2023), ist eine irUveitis die häufigste okuläre Nebenwirkung (46,2 %), gefolgt von neuro-ophthalmologischen (24,5 %), orbitalen (11,4 %), kornealen (10,3 %) und retinalen (9,0 %) irAE [\[2750\]](#). In den untersuchten Fallberichten traten okuläre irAE teilweise wenige Tage, aber auch bis zu fünf Jahre nach Start der ICI-Therapie auf. Analog dem allgemeinen therapeutischen Vorgehen bei irAE ([Tabelle 101](#)), kamen v.a. Glukokortikoide zum Einsatz (50,0 % - 94,3 % der Fälle) und die ICI-Behandlung wurde je nach irAE Art bei der Mehrzahl der Patient*innen dauerhaft beendet (59,0 % - 74,6 %). Während sich bei Uveitis, Orbita und Kornea irAE vergleichsweise hohe Erholungsraten zeigten (52,0 % - 66,1 %), war die Prognose bei neuro-ophthalmologischen oder retinalen irAE ungünstiger (30,8 % - 38,3 % Erholung). Die Durchführung von Diagnostik und Therapie okulärer irAE entsprechend aktueller internationaler Leitlinien (Schneider et al. (ASCO 2021) [\[2449\]](#) und Haanen et al. (ESMO 2022) [\[2450\]](#)) unter frühzeitiger ophthalmologischer Mitbetreuung erscheint sinnvoll, insbesondere wenn Visusveränderungen aufgetreten sind.

13.10 Kardiale irAE

13.10.1 Inzidenz und Erscheinungsbild der irMyokarditis

13.10.1.1 Inzidenz und Risikofaktoren

ICIs sind mit autoimmun-vermittelten kardialen Nebenwirkungen assoziiert [2751]. Dazu zählt die seltene (1 - 2 %), aber in bis zu 46 % tödlich verlaufende irMyokarditis [2752], [2753], [2733], [2754], [2755], [2751]. Erhöhtes Risiko für das Auftreten einer irMyokarditis besteht bei dualer Inhibition von CTLA4 und PD(L)1 [2756], [2757], [2758], [2759]. Basierend auf präklinischen Daten ist zudem ein höheres Risiko bei Frauen zu vermuten [2760] (siehe auch [Kapitel 14.1.1](#) im Kapitel Kardiotoxizität).

Pathophysiologisch kommt es zu einer Einwanderung von T-Zellen bzw. bei einigen Patient*innen zur Entwicklung von Autoantikörpern gegen kardiale Proteine [2758], [2761], [2762].

13.10.1.2 Klinisches und laborchemisches Erscheinungsbild

Die meisten Fälle von irMyokarditis treten in den ersten drei Monaten nach Initialisierung der Behandlung auf [2755], [2763]. Begleitend kann eine Myositis (23 - 30 %), eine Myasthenie-ähnliche Symptomatik, eine Diplopie (bis zu 6 %) oder eine Einschränkung der Zwerchfellfunktion auftreten und verschlechtert die Prognose [2763]. Patient*innen mit konkomitanten Myasthenie-Symptomen und Myokarditis haben eine hohe Sterblichkeitsrate [2726].

Die klinische Manifestation reicht von einem isolierten Anstieg kardialer Biomarker (Troponinanstieg, NT-proBNP-Anstieg) über Arrhythmien und sekundäre Anzeichen einer Herzinsuffizienz bis hin zu fatalen Ereignissen (siehe [Tabelle 132](#)) [2764]. Typische oder atypische Angina pectoris tritt bei bis zu 37 % der Patient*innen auf, daher ist eine myokardiale Ischämie die wichtigste Differenzialdiagnose [2765]. Eine Übersicht über die Häufigkeiten pathologischer Befunde in klinischen Studien ist in [Tabelle 132](#) aufgelistet.

Tabelle 132: Häufigkeiten pathologischer Befunde bei irMyokarditis

Befund	Häufigkeit bei irMyokarditis
Angina pectoris	bis zu 37 %
Dyspnoe/Fatigue	71 - 76 %
Myasthenie-ähnliches Syndrom	bis zu 30 %
Arrhythmien	
-ventrikulär	bis zu 27 %
-supraventrikulär	bis zu 30 %

Befund	Häufigkeit bei irMyokarditis
-Blockbilder	bis zu 17 %
-Sinusarrest	bis zu 7 %
Endstreckenveränderungen	46 - 89 %
erhöhtes Troponin	46 - 94 %
erhöhtes NT-proBNP	65 - 100 %
MRT mit LGE	23 - 36 %
Verschlechterung der LVEF (Echokardiographisch)	49 - 51 %
BNP, B-type natriuretic peptide; MRT, kardiale Magnetresonanztomographie; LGE, late-gadolinium enhancement; LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion.	
modifiziert nach [2765]	

13.10.2 Diagnostisches Vorgehen bei V.a. irMyokarditis

Die Diagnostik bei V.a. irMyokarditis umfasst standardmäßig kardiale Biomarker, ein EKG und eine Echokardiographie, und bei fortbestehendem Verdacht eine kardiale MRT. Eine begleitende Myasthenie-Symptomatik ist zu evaluieren. Bei fehlender Abgrenzung zur ischämischen Genese ist eine invasive Diagnostik durchzuführen. Die Myokardbiopsie stellt den Goldstandard der Diagnostik einer Myokarditis dar. Die aktuellen Kriterien zur Diagnostik sind in der [Tabelle 133](#) zusammengefasst.

Tabelle 133: Diagnostische Kriterien für die Diagnose einer irMyokarditis

Erhöhung des kardialen Troponins* sowie ein Major-Kriterium oder zwei Minor-Kriterien nach Ausschluss einer myokardialen Ischämie bzw. eines infektiologischen Geschehens
Major-Kriterien
MRT mit Zeichen einer akuten Myokarditis
Minor-Kriterien
klinische Symptome (Fatigue, Myalgien, Angina pectoris, Diplopie, Ptose, Dyspnoe, Orthopnoe, Beinödeme, Palpitationen, Kopfschmerz /Schwindel, Synkope, Muskelschwäche, Kardiogener Schock)

Erhöhung des kardialen Troponins* sowie ein Major-Kriterium oder zwei Minor-Kriterien nach Ausschluss einer myokardialen Ischämie bzw. eines infektiologischen Geschehens

ventrikuläre Arrhythmien sowie höhergradige atrioventrikuläre (AV-)Blockierungen

Verschlechterung der LVEF mit oder ohne regionale Wandbewegungsstörungen

andere irAE (z.B. Myositis, Myopathie, Myasthenia gavis)

Verdachtsdiagnose in der MRT

modifiziert nach der Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie, der Europäischen Gesellschaft für Hämatologie (EHA) und der Europäischen Gesellschaft für therapeutische Radiologie Radiotherapie und Onkologie von 2022

[\[2766\]](#).

LVEF, linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MRT, kardiale Magnetresonanztomographie.

*Neue Troponin-Erhöhung oder signifikante Veränderung vom Ausgangswert

EKG-Veränderungen:

EKG-Veränderungen sind bei schwerer irMyokarditis häufig und prognostisch relevant [\[2767\]](#), [\[2768\]](#). Patient*innen mit neu aufgetretenen Blockbildern haben eine signifikant erhöhte 30-Tage-Mortalität [\[2767\]](#).

Biomarker:

Bei mehr als 90 % der Patient*innen mit irMyokarditis liegt eine Troponin-Erhöhung vor und ist daher die Voraussetzung für die Diagnose [\[2753\]](#), [\[2766\]](#). Bisher gibt es hier keine eindeutige Grenze für die Diagnose, höhere Werte waren jedoch mit erhöhter Sterblichkeit verbunden [\[2754\]](#). Differenzialdiagnostisch kommt insbesondere eine ischämische Genese in Betracht [\[2769\]](#). NT-proBNP ist als Prognosemarker bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz etabliert. Insbesondere bei Patient*innen mit stark verminderter LVEF und irMyokarditis kann NT-proBNP als wertvoller Verlaufs-Parameter dienen.

Kardiale Bildgebung:

Eine verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion ist nur bei ca. 50 % der Patient*innen zu beobachten, [\[2754\]](#), [\[2752\]](#) ist jedoch mit teils erheblichen Komplikationen verbunden.

Die kardiale MRT kann den Verdacht auf eine irMyokarditis durch nicht-ischämisch bedingtes Late Gadolinium Enhancement (LGE; bei 26 - 36 % der Patient*innen) bzw. das Auftreten von Ödemen in nicht-typischen Versorgungsgebieten und Myokardregionen untermauern [\[2754\]](#), [\[2770\]](#). Neben LGE liefert die kardiale MRT ergänzend zur Echokardiographie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Ergänzende Diagnostik:

Zum Vorgehen (z.B. Bestimmung Anti-Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper) bei Patient*innen mit V.a. Myasthenie-Syndrom siehe [Kapitel 13.8](#). Zusätzliche Untersuchungen (z.B. ^{18}F -FDG (^{18}F -Fluorodesoxyglukose)-PET/CT-Scan, oder FAPI

(Fibroblasten-Aktivierungsprotein-Inhibitoren)-PET/CT-Scan) können im individuellen Fall eine diagnostische Stütze bilden [\[2771\]](#).

Auch bei guter linksventrikulärer Pumpfunktion oder gleichzeitigem Vorliegen einer signifikanten Koronarstenose ist bei Verdacht auf eine irMyokarditis eine Myokardbiopsie in Betracht zu ziehen [\[2754\]](#), [\[2752\]](#), insbesondere bei Patient*innen mit klinischer Symptomatik, erhöhter CK, EKG-Veränderungen, malignen Arrhythmien, nicht typischem LGE in der kardialen MRT oder einer reduzierten linksventrikulärer Pumpfunktion, die durch eine Koronarstenose nicht ausreichend erklärt ist.

Tabelle 134: Diagnostisches Vorgehen bei V.a. irMyokarditis

diagnostische Maßnahmen	
Anamnese	Angina Pectoris, Dyspnoe, Beinödeme, Palpitationen, Schwindel, Synkope, Myalgien, Diplopie, Fatigue
Labordiagnostik	CK, hochsensitives Troponin, NT-proBNP
Bildgebung	Echokardiographie, kardiale MRT, Herzkatheter inklusive Myokardbiopsie, ggf. PET-CT*
CK, Creatinin-Kinase; MRT, kardiale Magnetresonanztomographie *ggf. spezielle Tracer wie FAPI [2771]	

Empfehlungen zum Vorgehen bei Verdacht auf eine irMyokarditis

13.46	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei erhöhten Troponinwerten sowie neuen EKG-Veränderungen sollte umgehend eine kardiologische Vorstellung und Diagnostik erfolgen.	
Level of Evidence 4	[2772]	
	Starker Konsens	

13.47	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Verdacht auf eine irMyokarditis sollte die Patientin/ der Patient stationär aufgenommen werden und bis zur Stabilisierung des Troponin-Anstiegs mittels EKG-Monitor überwacht werden.	
Level of Evidence 4	[2772]	
	Starker Konsens	

13.10.3 Therapeutisches Vorgehen bei irMyokarditis

Erster Schritt ist eine Unterbrechung der Therapie mit ICI sowie eine frühzeitige Therapie mit Glukokortikoiden [\[2773\]](#), z.B. Prednisolon 1 - 2 mg/kg KG/d i.v. oder p.o. bzw. 500 - 1.000 mg Methylprednisolon i.v./d [\[2529\]](#), [\[2766\]](#). Eine frühe Gabe kann die Rate an schweren Ereignissen reduzieren [\[2772\]](#). Ein Ausschleichen bei einem Ansprechen auf die Therapie mit signifikantem und konstantem Abfall des Troponins erfolgt über 4 - 6 Wochen [\[2774\]](#). Bei fehlendem Ansprechen, Auftreten von Komplikationen (höhergradige Arrhythmien, hämodynamische Instabilität oder Beatmungspflichtigkeit) ist eine zusätzliche Gabe von Abatacept, drei Gaben mit jeweils 20 mg/kg Körpergewicht innerhalb der ersten zehn Tage zu erwägen [\[2775\]](#), [\[2758\]](#), [\[2776\]](#). In der Studie von Salem et al. (2023) [\[2507\]](#) wurde die Kombination aus Abatacept/ Ruxolitinib erfolgreich eingesetzt. Als zusätzliche immunsuppressive Therapie kommen Tacrolimus, Infliximab, Ruxolitinib oder MMF in Betracht [\[2773\]](#). Eine eventuelle Re-Exposition mit ICI ist eine interdisziplinäre und individuelle Entscheidung.

Empfehlungen zur Behandlung der irMyokarditis

13.48	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei hochgradigem Verdacht auf eine irMyokarditis sollte umgehend eine gewichtsadaptierte Glukokortikoid-Therapie (Prednisolon 1 - 2 mg/kg KG/d i.v. oder oral bzw. 500 - 1.000 mg Methylprednisolon/d i.v.) erfolgen.	
Level of Evidence 3	[2772]	
	Starker Konsens	

13.49	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Das Ansprechen einer irMyokarditis auf eine immunsuppressive Therapie sollte anhand des Troponin-Verlaufs beurteilt werden. Bei Ansprechen auf eine Therapie sollte die Glukokortikoidtherapie über einen Verlauf von vier bis sechs Wochen langsam reduziert werden.	
Level of Evidence 2	[2766] , [2764] , [2765] , [2777] , [2507] , [2772] , [2778]	
	Starker Konsens	

13.50	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei therapierefraktärer irMyokarditis oder komplexem Verlauf (Auftreten hämodynamischer Instabilität, Beatmungspflichtigkeit oder ventrikulärer Arrhythmien) sollte die Hinzunahme von Abatacept erwogen werden (3 x 20 mg/kg) innerhalb der ersten zehn Tage nach Diagnose.	
Level of Evidence 3	[2775] , [2507]	
	Starker Konsens	

13.51	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei Diagnose einer irMyokarditis sollte die Therapie mit ICI zunächst pausiert werden.	
Level of Evidence 4	[2765] , [2766]	
	Starker Konsens	

13.52	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei Normalisierung der Troponinwerte kann im Verlauf und im interdisziplinären Konsens unter strenger Risiko-Nutzen-Abwägung eine Weiterführung der Therapie erwogen werden.	
Level of Evidence 5	[2779] , [2765]	
	Starker Konsens	

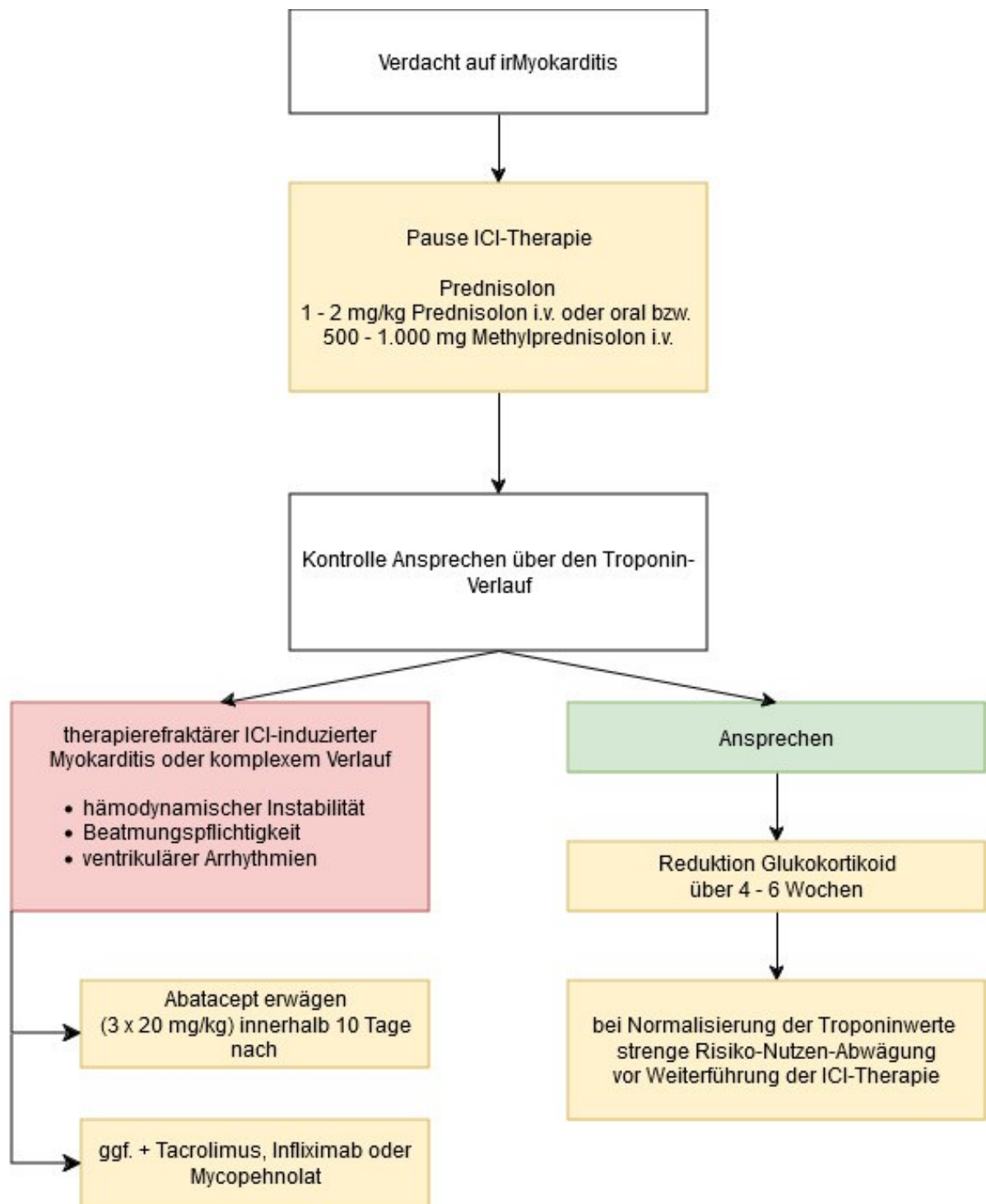


Abbildung 19: Therapiealgorithmus irMyokarditis

13.11 Hämatologische irAE

Hämatologische irAE umfassen ein Spektrum von Erkrankungen. Ihre Häufigkeit wird in Übersichten zwischen 0,04 und 3,6 % angegeben, die Mortalität allerdings mit bis zu 14 % [\[2780\]](#), [\[2781\]](#), [\[2782\]](#), [\[2783\]](#), [\[2784\]](#), [\[2785\]](#), [\[2786\]](#), [\[2787\]](#), [\[2450\]](#), [\[2449\]](#). Zu den hämatologischen irAE gehören in der Reihenfolge der beschriebenen Häufigkeiten:

- Hämolytische Anämie (AIHA)
- Immunthrombozytopenie (ITP)
- Thrombotische Mikroangiopathie: thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP), hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)
- Lymphozytopenie
- Neutropenie
- Aplastische Anämie, Bilytopenie
- Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)
- Hämophilie

Das Spektrum der hämatologischen irAE entspricht dem der Autoimmun-vermittelten Erkrankungen in diesem Fachgebiet. Regelhaft handelt es sich bei den hämatologischen irAE um *de novo* Präsentationen. Eine klare Assoziation zwischen der Häufigkeit hämatologischer irAE und bestimmten Klassen von Immuncheckpoint-Inhibitoren oder von Kombinationen ist bisher nicht beschrieben.

Mehr als die Hälfte der beschriebenen hämatologischen irAE sind innerhalb von zehn Wochen nach Beginn der Therapie mit ICI aufgetreten. Durchschnittlich dauerte es 1 - 2 Monate bis zur Rückbildung nach Einleitung gezielter Maßnahmen.

13.53	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Hämatologische irAE umfassen ein breites Spektrum an Symptomen und Syndromen. Differenzialdiagnostisch sollen vor allem Symptome der Grundkrankheit und Nebenwirkungen weiterer, antineoplastischer Therapie sowie vorbestehende hämatologische Erkrankungen berücksichtigt werden.	
	Starker Konsens	

Zur Charakterisierung der jeweiligen Krankheitsbilder, zur gezielten Diagnostik und zur Differenzialdiagnose verweisen wir auf aktuelle internationale Leitlinien. Die Empfehlungen zu den häufigeren hämatologischen irAE sind in [Tabelle 135](#) als Adaptation der ASCO 2021 Leitlinie [\[2449\]](#) zusammengefasst.

Tabelle 135: Empfehlungen zum Schweregrad-orientierten Management hämatologischer irAE

Hämatologische irAE		
Aplastische Anämie		
Krankheitsbild, Diagnostik, Differenzialdiagnose: siehe [2788]		
Grad	Parameter	Empfehlung
G 1	KM-Zellularität < 25 % und Neutrophile > 500/l Thrombozyten > 20.000/l Retikulozyten > 20.000/l (alle Kriterien erfüllt)	ICI unterbrechen Transfusionen bei Bedarf, Verwendung bestrahlter Blutprodukte G-CSF
G 2	KM-Zellularität < 25 % und Neutrophile < 500/l Thrombozyten < 20.000/l Retikulozyten < 20.000/l (zwei von drei Kriterien im peripheren Blut erfüllt)	ICI unterbrechen, ggf. beenden Transfusionen bei Bedarf, Verwendung bestrahlter Blutprodukte Pferde ATG plus Cyclosporin ggf. Einleitung einer HLA-Typisierung bei Eignung für eine allogene Stammzelltransplantation
G 3/4	KM-Zellularität < 25 % und Neutrophile < 200/l	ICI unterbrechen, ggf. beenden Transfusionen bei Bedarf, Verwendung bestrahlter Blutprodukte

	Thrombozyten < 20.000/l Retikulozyten < 20.000/l (alle Kriterien erfüllt)	Pferde ATG plus Cyclosporin falls keine Besserung oder Verschlechterung: Cyclophosphamid, Eltrombopag, ggf. Einleitung einer HLA-Typisierung bei Eignung für eine allogene Stammzelltransplantation
Hämolytische Anämie (AIHA)		
Krankheitsbild, Diagnostik, Differenzialdiagnose: siehe [2789]		
Grad	Parameter	Empfehlung
G 1	Hb $\geq$ 10 g/dl	Fortsetzung der ICI mit enger klinischer Überwachung und Laboruntersuchungen
G 2	Hb $\geq$ 8 - 10 g/dl	ICI unterbrechen, ggf. beenden Prednison 0,5 - 1 mg/kg KG/d, oral oder intravenös, über 3 - 6 Wochen;
G 3	Hb < 8 g/dl, Transfusion erforderlich	ICI unterbrechen, ggf. beenden Prednison 1 - 2 mg/kg KG/d, oral oder intravenös über 3 - 6 Wochen; Erythrozytentransfusion erwägen Supplementierungsbedarf mit Folsäure, Vitamin B12 und Eisen überprüfen
G 4	lebensbedrohlich	ICI beenden, engmaschige klinische Überwachung

		Prednison 1 - 2 mg/kg KG/d, oral oder intravenös; falls keine Besserung oder Verschlechterung: Ergänzung der Immunsuppression mit Immunglobulinen (IVIG), Rituximab, Cyclosporin oder MMF Erythrozytentransfusion Supplementierungsbedarf mit Folsäure, Vitamin B12 und Eisen überprüfen
Hämophilie A		
Krankheitsbild, Diagnostik, Differenzialdiagnose: siehe [2790]		
Grad	Parameter	Empfehlung
G 1	5 - 40 % der normalen FVIII-Aktivität (keine klinischen Blutungszeichen, sonst è siehe G 2)	ICI unterbrechen, ggf. beenden Prednison 0,5 - 1 mg/kg KG/d, oral oder intravenös
G 2	1 - 5 % der normalen FVIII-Aktivität	ICI unterbrechen, ggf. beenden, Verlegung in spezialisierte Abteilung empfohlen. bei Blutungszeichen oder zur Blutungsprophylaxe F VIII-Bypassprodukte (z.B. rFVIIa, aPPSB, Emicizumab (off label)); bei Mukosa-assoziierten Blutungen zusätzlich Tranexamsäure Prednison 1 mg/kg KG/d, oral oder intravenös

		bereits initial oder bei fehlender Besserung oder Verschlechterung: Ergänzung der Immunsuppression mit Rituximab oder Cyclophosphamid
G 3 / G 4	0 - 1 % der normalen FVIII-Aktivität	ICI beenden, Verlegung in spezialisierte Abteilung empfohlen. bei Blutungszeichen oder zur Blutungsprophylaxe F VIII-Bypassprodukte [z.B. rFVIIa, aPPSB, Emicizumab (off label)]; bei Mukosa-assoziierten Blutungen zusätzlich Tranexamsäure Prednison 1 mg/kg KG/d, oral oder intravenös bereits initial oder bei fehlender Besserung oder Verschlechterung: Ergänzung der Immunsuppression mit Rituximab, Cyclophosphamid, Cyclosporin, weiterer Immunsuppression oder Immunadsorption Erythrozytentransfusion bei Bedarf

Immunthrombozytopenie (ITP)

Krankheitsbild, Diagnostik, Differenzialdiagnose: siehe [\[2791\]](#)

Grad	Parameter	Empfehlung
G 1	Thrombozyten 75 - 100.000/l	Fortsetzung der ICI mit enger klinischer Überwachung und Laboruntersuchungen
G 2	Thrombozyten 50 - 75.000/l	ICI unterbrechen

		Prednison 1 mg/kg KG/d, oral oder intravenös, über 3 - 6 Wochen; alternativ intermittierende Gabe von Dexamethason 40 mg/d über 4 Tage, gefolgt von 4 Tagen Pause bei Nichtansprechen oder Progress: Immunglobuline intravenös (IGIV) 1 g/kg KG
G 3	Thrombozyten 25 - 50.000/l	ICI unterbrechen, ggf. beenden
G 4	Thrombozyten < 25.000/l	Prednison 1 mg/kg KG/d, oral oder intravenös, über 3 - 6 Wochen; alternativ intermittierende Gabe von Dexamethason 40 mg/d über 4 Tage, gefolgt von 4 Tagen Pause bei Nichtansprechen oder Progress: Immunglobuline intravenös (IGIV) 1 g/kg KG bei weiterem Nichtansprechen oder Progress: Rituximab, Thrombopoietin-Rezeptor-Antagonisten, Cyclophosphamid Thrombozytentransfusion

Lymphozytopenie

Krankheitsbild, Diagnostik, Differenzialdiagnose: siehe [\[2792\]](#)

G 1 - G 3		keine besonderen Maßnahmen
G 4	< 250/l	antibiotische Prophylaxe, antivirale Prophylaxe

Neutropenie

Krankheitsbild, Diagnostik, Differenzialdiagnose: siehe [\[2793\]](#)

G 1 – G 3		keine besonderen Maßnahmen
G 4	< 1.000/l	ICI unterbrechen, ggf. beenden antibiotische Prophylaxe, antivirale Prophylaxe
Thrombotische Mikroangiopathien (Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, TTP; Hämolytisch-urämisches Syndrom, HUS)		
Krankheitsbild, Diagnostik, Differenzialdiagnose: siehe [2794]		
Grad	Parameter	Empfehlung
G 1 / G 2	Anämie, Thrombozytopenie ohne klinische Symptome	ICI unterbrechen, Prednison 0,5 - 1 mg/kg KG/d, oral oder intravenös
G 3	Anämie, Thrombozytopenie mit klinischen Symptomen, Niereninsuffizienz	ICI unterbrechen, ggf. beenden Methylprednisolon hochdosiert Transfusionen bei Bedarf
G 4	lebensbedrohliche Komplikationen	Einleitung weiterer Maßnahmen: Plasmapherese, Rituximab, Eculizumab

14 Kardiotoxizität

Autor*innen: **Dipl.-Med. Gerhard Faber**, Dr. Annette Freidank, Prof. Dr. Andreas Daniel Hartkopf, Prof. Dr. Guido Hildebrandt, PD Dr. Karin Hohloch, Prof. Dr. Jens Huober, PD Dr. Gudrun Kreye, Prof. Dr. Toralf Reimer, **Prof. Dr. Tienush Rassaf**, Prof. Dr. Hanno Riess, Prof. Dr. Matthias Totzeck, PD Dr. Ulrich Wedding,

14.1 Risikofaktoren

Das Risiko im Verlauf einer Tumorthherapie eine Kardiotoxizität zu entwickeln, hängt von den applizierten Arzneimitteln und den Vorerkrankungen der Patientin/ des Patienten ab. Im Folgenden werden die therapie- und die patient*innenbezogenen Risiken aufgeführt.

14.1.1 Tumorthherapie-spezifische Risikofaktoren

Tumorthapien mit einem erhöhten Risiko einer Kardiotoxizität sind zum Beispiel:

- Anthrazykline: siehe [Kapitel 14.1.1.1](#) und [Kapitel 14.5.2.1](#)
- human epidermal growth factor receptor (HER)2-Inhibitoren: siehe [Kapitel 14.1.1.2](#) und [Kapitel 14.5.2.2](#)
- 5-Fluorouracil: siehe [Kapitel 14.5.2.3](#)
- vascular endothelial growth factor (VEGF)-Inhibitoren: siehe [Kapitel 14.1.1.3](#) und [Kapitel 14.5.2.4](#)
- Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) mit Angriff am BCR-ABL: siehe [Kapitel 14.1.1.4](#) und [Kapitel 14.5.2.5](#)
- Bruton-Tyrosinkinase (BTK) – Inhibitoren: siehe [Kapitel 14.1.1.8](#) und [Kapitel 14.5.2.6](#)
- Therapeutika des Multiplen Myeloms: siehe [Kapitel 14.1.1.5](#) und [Kapitel 14.5.2.7](#)
- rapidly accelerated fibrosarcoma isoform B (BRAF)-Inhibitoren: siehe [Kapitel 14.1.1.6](#) und [Kapitel 14.5.2.8](#)
- Immuncheckpoint-Inhibitoren: siehe [Kapitel 14.1.1.9](#) und [Kapitel 14.5.2.9](#)
- Androgendeprivation: siehe [Kapitel 14.1.1.11](#) und [Kapitel 14.5.2.10](#)
- endokrine Therapie des Mammakarzinoms: siehe [Kapitel 14.1.1.11](#)
- Cyclin dependent kinase (CDK)4/6-Inhibitoren: siehe [Kapitel 14.1.1.10](#) und [Kapitel 14.5.2.11](#)
- anaplastische Lymphomkinase (ALK)-Inhibitoren: siehe [Kapitel 14.1.1.8](#)
- epidermal growth factor receptor (EGFR)-Inhibitoren: siehe [Kapitel 14.1.1.7](#) und [Kapitel 14.5.2.12](#)
- hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT): siehe [Kapitel 14.5.2.13](#)

Nachfolgend werden die Risiken verschiedener Tumorthapeutika detaillierter beschrieben, die Einteilung basiert auf der der European Society of Cardiology (ESC) [\[2766\]](#). Zur besseren Lesbarkeit wurden Arzneimittel mit ähnlichen Angriffspunkten und vergleichbarem Toxizitätsprofil zusammengefasst und um Angaben aus den aktuellen Fachinformationen (Stand bis 09/2022) ergänzt. Die Angaben beziehen sich auf die Monotherapie, im Rahmen einer Kombinationstherapie muss das Risiko neu bewertet werden.

14.1.1.1 Anthrazykline und Anthracendione

Die Therapie mit Anthrazyklinen ist mit einem erheblichen Risiko für eine myokardiale Schädigung verbunden. Ursachen sind wahrscheinlich reaktive Sauerstoffspezies, eine Hemmung der Topoisomerase II und eine Wechselwirkung mit Calciumkanälen. Dies kann zu einer linksventrikulären Dysfunktion mit manifester Herzinsuffizienz führen. Die Kardiotoxizität ist kumulativ und steigt ab einer substanzabhängigen Kumulativdosis exponentiell an. So steigt das Risiko bei einer kumulativen Doxorubicindosis von 400 mg/m² von 5 % auf 26 % bei einer Dosis von 550 mg/m² an.

Die Angaben der kumulativen Dosis sind nicht einheitlich, die Äquivalenzdosen der ESC-Leitlinie beruhen auf Untersuchungen pädiatrischer Patient*innen, die über eine längere Zeit beobachtet wurden und sind daher nur eingeschränkt auf erwachsene Patient*innen übertragbar.

Dabei ist die kardiale Toxizität eine Langzeit-Toxizität, noch Jahrzehnte später ist eine erhöhte kardiale Morbidität nach Anthrazyklinbehandlung nachzuweisen. Bei besseren Therapieoptionen der onkologischen Grunderkrankung mit höheren Raten einer Complete Response und niedrigeren Rezidivraten nimmt die Folge- und Spätfolge Kardiotoxizität an Bedeutung zu, so ist die spätere Kardiotoxizität auch eine zunehmende Ursache für Herztransplantationen [\[2795\]](#), [\[2796\]](#).

Pixantron ist nur ein schwacher Inhibitor der Topoisomerase und hat weniger Potential reaktive Sauerstoffspezies zu bilden. Im Gegensatz zu den sonstigen Anthrazyklinen erzeugt Pixantron daher nur eine minimale Kardiotoxizität, eine Kumulationsdosis muss nicht beachtet werden.

Tabelle 136: Anthrazykline und Anthracendione

Name	pa	po	Gru	HF	MI	T	Br	BL	PI-E	kum. Dosis mg/m ²	Quelle
Daunorubicin	X		Anthr							550	x
Doxorubicin	X		Anthr							500	x
Doxorubicin, liposomal	X		Anthr							> 1.000	x
Epirubicin	X		Anthr							900	x
Idarubicin	X	X	Anthr							pa: 120 po: > 400	x
Mitoxantron	X		Anthr							140	FI
Pixantron	X		Anthr							--	FI

BL – Blutungen; Br – Bradykardie; Gru – Gruppe, HF – Herzinsuffizienz; MI – Myokardinfarkt; pa – parenteral, PI-E – Pleura-Erguss; po – per os; T – Tachykardie

orange: häufig (≥ 1/100 bis < 1/10 oder ≥ 1 % bis < 10 %)

rot: sehr häufig (≥ 1/10 oder ≥ 10 %)

Quelle: x – [2766]; FI – Fachinformation

14.1.1.2 HER2-Inhibitoren

Der Signalweg des epidermalen Wachstumsfaktors (EGF)-Rezeptors-2 spielt bei der Kompensation von Stress- oder Schädigungsreizen eine wichtige Rolle, indem kardioprotektive subzelluläre Mechanismen aktiviert werden. Weiter verursacht eine Inhibition des HER2-abhängigen Signalwegs tierexperimentell eine kardiomyozytäre Apoptose. Die Inzidenz der Kardiotoxizität wird durch eine sequenzielle Gabe von Anthrazyklinen und HER2-Inhibitoren gesenkt.

Tabelle 137: HER2-Inhibitoren

Name	pa	po	Ziel	Gru	HT	HF	T	Br	BL	Quelle
Lapatinib		X	HER2							FI
Neratinib		X	HER2							FI
Pertuzumab/Trastuzumab	X		HER2							FI
Pertuzumab	X		HER2							FI
Trastuzumab	X		HER2							FI
Tucatinib		X	HER2							FI
Trastuzumab-Deruxtecan	X		HER2	ADC						FI
Trastuzumab-Emtasin	X		HER2	ADC						FI

ADC – Antikörper-Drug-Konjugat; BL – Blutungen; Br – Bradykardie; Gru – Gruppe, HER2 – human epidermal growth factor receptor 2; HF – Herzinsuffizienz; HT – Hypertonie; pa – parenteral; po – per os; T – Tachykardie
orange: häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$ oder $\geq 1\%$ bis $< 10\%$)
rot: sehr häufig ($\geq 1/10$ oder $\geq 10\%$)
Quelle: FI – Fachinformation

14.1.1.3 VEGFR-Inhibitoren

Eine Inhibition des Signaltransduktionswegs des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGFR) wirkt über eine Angiogenesehemmung antitumorös, dies kann antikörpervermittelt auf Basis des Wachstumsfaktors oder des Rezeptors oder über Inhibition nachgeschalteter Tyrosinkinasen erfolgen. Die bedeutendste kardiovaskuläre Nebenwirkung aller VEGFR-Inhibitoren ist die Blutdrucksteigerung bei bis zu 80 % der Patient*innen. Folgen der raschen Blutdrucksteigerung ist das Risiko weitere kardiovaskulärer Ereignisse wie Schlaganfall oder Myokardinfarkt.

Tabelle 138: VEGFR-Inhibitoren

Name	pa	po	Ziel	HT	↑QT	HF	MI	ATE	VTE	T	BL	Quelle
Aflibercept	X		VEGFR									x FI
Axitinib		X	VEGFR									x FI
Bevacizumab	X		VEGFR									x FI
Cabozantinib		X	VEGFR									x FI
Lenvatinib		X	VEGFR									x FI
Nintedanib		X	VEGFR									FI
Pazopanib		X	VEGFR									x FI
Ramucirumab	X		VEGFR									x FI
Regorafenib		X	VEGFR									x

Name	pa	po	Ziel	HT	↑QT	HF	MI	ATE	VTE	T	BL	Quelle
												FI
Sorafenib		X	VEGFR									x FI
Sunitinib		X	VEGFR									x FI
Tivozanib		X	VEGFR									FI
Vandetanib		X	VEGFR									x FI

ATE – arterielle Thromboembolie; BL – Blutungen; Gru – Gruppe; HF – Herzinsuffizienz; HT – Hypertonie; MI – Myokardinfarkt; pa – parenteral; po – per os; QT – QT-Verlängerung; T – Tachykardie; VEGFR – vascular endothelial growth factor receptor; VTE – venöse Thromboembolie

orange: häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$ oder $\geq 1\%$ bis $< 10\%$)

rot: sehr häufig ($\geq 1/10$ oder $\geq 10\%$)

Quelle: x – [2766]; FI – Fachinformation

14.1.1.4 BCR-ABL-Inhibitoren

Hierzu gehören Kinase-Inhibitoren, die selektiv auf die BCR-ABL-Translokation wirken und vorwiegend zur Behandlung der CML eingesetzt werden. Während der erste Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib kaum kardiovaskuläre Toxizitäten aufweist, sind die BCR-ABL-Inhibitoren effektiver, haben aber eine Reihe kardiovaskulärer Nebenwirkungen, die auf off-target-Effekte zurückzuführen sind.

Tabelle 139: BCR-ABL-Inhibitoren

Name	pa	po	Ziel	HT	QT	AF	HF	VT	HG DM	DL	PH	Pe-E	PI-E	Quelle
Ascimini b		X	BCR-ABL											FI
Bosutinib		X	BCR-ABL											x
Dasatinib		X	BCR-ABL											x
Imatinib		X	BCR-ABL											x
Nilotinib		X	BCR-ABL											x
Ponatinib		X	BCR-ABL											x

AF – Vorhofflimmern; BCR-ABL – BCR-ABL-Fusionsprotein; DL – Dyslipidämie; Gru – Gruppe; HF – Herzinsuffizienz; HG/DM – Hyperglykämie/Diabetes mellitus; HT – Hypertonie; pa – parenteral; Pe-E – Perikarderguss; PH – pulmonale Hypertonie; PI-E – Pleura-Erguss; po – per os; QT – QT-Verlängerung; VT – vaskuläre Toxizität

orange: häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$ oder $\geq 1\%$ bis $< 10\%$)

rot: sehr häufig ($\geq 1/10$ oder $\geq 10\%$)

Quelle: x – [2766]; FI – Fachinformation

14.1.1.5 Tumorthapeutika, die beim Multiplen Myelom eingesetzt werden

Zur Behandlung des Multiplen Myeloms (MM) werden verschiedene Tumorthapeutika, häufig in einer Kombination, eingesetzt, die sich in ihren kardiovaskulären Risiken unterscheiden. Zudem haben Patient*innen mit einem MM häufig ein erhöhtes Risiko eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln.

Tabelle 140: Therapeutika beim Multiplen Myelom

Name	pa	po	Ziel	Gru	HT	AF	HF	MI	ATE	VTE	HG DM	PH	Quelle
Cyclophosphamid	X	X		Alky									x
Melphalan	X	X		Alky									x
Lenalidomid		X		IMM									x
Pomalidomid		X		IMM									x
Thalidomid		X		IMM									x
Bortezomib	X			Pro-Inh									x
Carfilzomib	X			Pro-Inh									x
Ixazomib		X		Pro-Inh									FI
Daratumumab	X		CD38										x
Elotuzumab	X		SLAMF										x
Isatuximab	X		CD38										x

Name	pa	po	Ziel	Gru	HT	AF	HF	MI	ATE	VTE	HG DM	PH	Quelle
AF – Vorhofflimmern; Alky – Alkylantien; ATE – arterielle Thromboembolie; Gru – Gruppe; HF – Herzinsuffizienz; HG/DM – Hyperglykämie/Diabetes mellitus; HT – Hypertonie; IMM – Immunmodulatoren; MI – Myokardinfarkt; pa – parenteral; PH – pulmonale Hypertonie; po – per os; Pto-Inh – Proteasomen-Inhibitoren; SLAMF – signaling lymphocyte activation molecule family member; VTE – venöse Thromboembolie orange: häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$ oder $\geq 1\%$ bis $< 10\%$) rot: sehr häufig ($\geq 1/10$ oder $\geq 10\%$) Quelle: x – [2766]; FI – Fachinformation													

14.1.1.6 MEK- und RAF-Inhibitoren

Die Hemmung des Ras-Raf-MEK1/ERK1/2-Signalweges kann zu einer Einschränkung der LV-Funktion, zum Blutdruckanstieg und zu einer Verlängerung der QT-Zeit führen. Vor allem in der Kombinationstherapie mit RAF-Inhibitoren kommt es häufiger zu einer Hypertonie oder dem Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LEVF).

Tabelle 141: MEK und RAF-Inhibitoren

Name	po	Ziel	HT	↑QT	HF	VTE	T	Br	HG DM	BL	Quelle
Binimetinib	X	MEK									x
Cobimetinib	X	MEK									x
Selumetinib	X	MEK									FI
Trametinib	X	MEK									x
Dabrafenib	X	RAF									x
Encorafenib	X	RAF									x
Vemurafenib	X	RAF									x

BL – Blutungen; Br – Bradykardie; Gru – Gruppe; HF – Herzinsuffizienz; HG/DM – Hyperglykämie/Diabetes mellitus; HT – Hypertonie; MEK – mitogen-activated protein kinase; po – per os; QT –QT-Verlängerung; RAF rapidly accelerated fibrosarcoma; T – Tachykardie; VTE – venöse Thromboembolie

orange: häufig (≥ 1/100 bis < 1/10 oder ≥ 1 % bis < 10 %)

rot: sehr häufig (≥ 1/10 oder ≥ 10 %)

Quelle: x – [2766]; FI – Fachinformation

14.1.1.7 EGFR-Inhibitoren

Das kardiale Risiko der EGFR-Inhibitoren ist im Gegensatz zu den HER2-Inhibitoren eher gering.

Tabelle 142: EGFR-Inhibitoren

Name	pa	po	Ziel	HT	HF	VTE	T	HG DM	BL	Quelle
Afatinib		X	EGFR							FI
Cetuximab	X		EGFR							FI
Dacomitinib		X	EGFR							FI
Erlotinib		X	EGFR							FI
Gefitinib		X	EGFR							FI
Osimertinib		X	EGFR							x
Panitumumab	X		EGFR							FI
Pemigatinib		X	EGFR							FI

BL – Blutungen; EGFR – epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; Gru – Gruppe; HF – Herzinsuffizienz; HG/DM – Hyperglykämie/ Diabetes mellitus; HT – Hypertonie; pa – parenteral; po – per os; T – Tachykardie; VTE – venöse Thromboembolie

orange: häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$ oder $\geq 1\%$ bis $< 10\%$)

rot: sehr häufig ($\geq 1/10$ oder $\geq 10\%$)

Quelle: x – [2766]; FI – Fachinformation

14.1.1.8 ALK- und BTK-Inhibitoren

Die Reduktion der Herzfrequenz durch ALK-Inhibitoren ist auf den direkten Effekt auf multiple kardiomyozytäre Ionenkanäle zurückzuführen. Die maximale Reduktion tritt nach mehreren Wochen auf und ist nach einer Dosisreduktion rückläufig. Für Ibrutinib, den ersten BTK-Inhibitor, wurde in Tiermodellen ein strukturelles Remodelling und Störung der Calciumhomöostase am Vorhofmyokard beschrieben, was die erhöhte Inzidenz für Vorhofflimmern erklären kann. Durch den Einfluss auf verschiedene Thrombozytensignalwege wird das Blutungsrisiko deutlich erhöht.

Tabelle 143: ALK- und BTK-Inhibitoren

Name	po	Ziel	HT	↑QT	AF	HF	T	Br	HG DM	DL	BL	Quelle
Alectinib	X	ALK										X
Brigatinib	X	ALK										X
Ceritinib	X	ALK										X
Crizotinib	X	ALK										X
Lorlatinib	X	ALK										x
Acalabrutinib	X	BTK										FI
Ibrutinib	X	BTK										FI
Zanubrutinib	X	BTK										FI

AF – Vorhofflimmern; ALK – anaplastische Lymphomkinase; BL – Blutungen; Br – Bradykardie; BTK – Bruton-Tyrosinkinase; DL – Dyslipidämie; HF – Herzinsuffizienz; HG/DM – Hyperglykämie/ Diabetes mellitus; HT – Hypertonie; po – per os; QT – QT-Verlängerung; T – Tachykardie

orange: häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$ oder $\geq 1\%$ bis $< 10\%$)

rot: sehr häufig ($\geq 1/10$ oder $\geq 10\%$)

Quelle: x – [2766]; FI – Fachinformation

14.1.1.9 Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI)

Die Myokarditis, die bei der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren auftreten kann, wird in dem entsprechenden Kapitel der Leitlinie aufgeführt.

Tabelle 144: Immuncheckpoint-Inhibitoren

Name	pa	Gru	HT	AF	T	HD	BL	PI-E	Quelle
Atezolizumab	X	ICI							FI
Avelumab	X	ICI							FI
Cemiplimab	X	ICI							FI
Dostarlimab	X	ICI							FI
Durvalumab	X	ICI							FI
Ipilimumab	X	ICI							FI
Nivolumab	X	ICI							FI
Pembrolizumab	X	ICI							FI
Tremelimumab	X	ICI							FI

AF – Vorhofflimmern; BL – Blutungen; Gru – Gruppe; H/D – Hyperglykämie/Diabetes mellitus; HT – Hypertonie; pa – parenteral; PI-E – Pleura-Erguss; T – Tachykardie

orange: häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$ oder $\geq 1\%$ bis $< 10\%$)

rot: sehr häufig ($\geq 1/10$ oder $\geq 10\%$)

Quelle: FI – Fachinformation

14.1.1.10 Zielgerichtete Tumortheraeutika

Im Folgenden sind die häufigen und sehr häufigen kardialen Nebenwirkungen weiterer zielgerichteter Tumortheraeutika beschrieben. Da gerade bei neuen Arzneimitteln die Daten zum Teil nur auf Studien mit wenigen Patient*innen (< 500) beruhen, sind die Risiken nicht abschließend zu beurteilen.

Tabelle 145: Weitere zielgerichtete Tumortheraeutika

Name	iv	po	Ziel	Gru	HT	↑QT	AF	HF	MI	VTE	T	Br	H/D	DL	BL	Pe-E	PI-E	Qu
Venetoclax		X	BCL-2															FI
Belantamab-Mafodotin	X		BCMA	ADC														FI
Mogamulizumab	X		CCR4															FI
Elranatamab	X		CD3															FI
Talquetamab	X		CD3															FI
Teclistamab	X		CD3															FI
Epcoritamab	X		CD3/CD20															FI
Glofitamab	X		CD3/CD20															FI
Blinatumomab	X		CD19															FI
Loncastuximab	X		CD19															FI
Tafasitamab	X		CD19															FI
Obinutuzumab	X		CD20															FI

Name	iv	po	Ziel	Gru	HT	↑QT	AF	HF	MI	VTE	T	Br	H/D	DL	BL	Pe-E	PI-E	Qu
Ofatumumab	X		CD20															FI
Rituximab	X		CD20															FI
Mosunetuzumab	X		CD20/CD3															FI
Inotuzumab-Ozogamicin	X		CD22	ADC														FI
Brentuximab-Vedotin	X		CD30	ADC														FI
Gemtuzumab ozogamicin	X		CD33	ADC														FI
Polatuzumab-Vedotin	X		CD79b	ADC														FI
Abemaciclib		X	CDK															FI
Palbociclib		X	CDK															FI
Ribociclib		X	CDK															FI
Midostaurin		X	divTK															FI

Name	iv	po	Ziel	Gru	HT	↑QT	AF	HF	MI	VTE	T	Br	H/D	DL	BL	Pe-E	PI-E	Qu
Futibatinib		X	FGFR2															FI
Gilteritinib		X	FLT3															FI
Quizartinib		X	FLT3															FI
Dinutuximab beta	X		GD2															FI
Panobinostat		X	HDACi															FI
Glasdegib		X	Hh															FI
Sonidegib		X	Hh															FI
Vismodegib		X	Hh															FI
Ivosidenib		X	IDH1															FI
Fedratinib		X	JAK															FI
Ruxolitinib		X	JAK															FI
Momelotinib		X	JAK															FI
Avapritinib		X	KIT															FI

Name	iv	po	Ziel	Gru	HT	↑QT	AF	HF	MI	VTE	T	Br	H/D	DL	BL	Pe-E	PI-E	Qu
Ripretinib		X	KIT															FI
Sotorasib		X	KRAS															FI
Capmatinib		X	MET															FI
Tepotinib		X	MET															FI
Everolimus		X	mTOR															FI
Temsirolimus	X		mTOR															FI
Enfortumab-Vedotin	X		Nectin	ADC														FI
Entrectinib		X	NTRK															FI
Larotrectinib		X	NTRK															FI
Niraparib		X	PARP															FI
Olaparib		X	PARP															FI
Rucaparib		X	PARP															FI
Talazoparib		X	PARP															FI

Name	iv	po	Ziel	Gru	HT	↑QT	AF	HF	MI	VTE	T	Br	H/D	DL	BL	Pe-E	PI-E	Qu
Alpelisib		x	PI3K															FI
Idelalisib		X	PI3K															FI
Pralsetinib		X	RET															FI
Selpercatinib		X	RET															FI
Sacituzumab-Govitecan	X		Trop-2	ADC														FI

ADC – Antikörper-Drug-Conjugat; AF – Vorhofflimmern; ATE – arterielle Thromboembolie; BL – Blutungen; Br – Bradykardie; CDK – cyclin dependent kinase; divTK – diverse Tyrosinkinasen; DL – Dyslipidämie; FGFR2 – fibroblast growth factor receptor 2; FLT3 – fms like tyrosine kinase 3; Gru – Gruppe; H/D – Hyperglykämie/Diabetes mellitus; HF – Herzinsuffizienz; Hh – Hedgehog-Signalweg; HT – Hypertonie; IDH1 – Isocitrat-Dehydrogenase-1; KRAS – Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue; MI – Myokardinfarkt; iv – intravenös; JAK – janus kinase; KIT – KIT-Protoonkogen-Rezeptor-Tyrosinkinase; MET – MET receptor tyrosine kinase; mTOR – mTOR-Kinase; Pe-E – Perikarderguss; PH – pulmonale Hypertonie; PI3K – Phosphatidylinositol-3 kinase; PI-E – Pleura-Erguss; po – per os; QT – QT-Verlängerung; RET – rearranged during transfection receptor tyrosine kinase; T – Tachykardie; TRK – Tropomyosin-Rezeptor-Tyrosinkinasen; VT – vaskuläre Toxizität; VTE – venöse Thromboembolie

orange: häufig (≥ 1/100 bis < 1/10 oder ≥ 1 % bis < 10 %)

rot: sehr häufig (≥ 1/10 oder ≥ 10 %)

Quelle: x – [2766]; FI – Fachinformation

14.1.1.11 Antihormonelle Therapie

Das Toxizitätsprofil der antihormonellen Therapie ist abhängig vom Angriffspunkt der antihormonellen Therapie. Die häufigsten kardiovaskulären Risiken der Antiandrogene sind auf die Hypertonie und den Diabetes mellitus zurückzuführen. Das Risiko der GnRH-Agonisten oder Antagonisten scheint geringer zu sein.

Tabelle 146: antihormonelle Therapie

Name	pa	po	Ziel	HT	AF	HF	MI	VTE	HG DM	DL	Quelle
Abirateron		X	And								X
Apalutamid		X	And								X
Bicalutamid		X	And								X
Darolutamid		X	And								X
Enzalutamid		X	And								X
Flutamid		X	And								X
Anastrozol		X	Est								FI
Elacestrant		X	Est								FI
Exemestan		X	Est								FI
Fulvestrant	X		Est								FI
Letrozol		X	Est								FI
Tamoxifen		X	Est								FI
Degarelix	X		GnRH								X
Goserelin	X		GnRH								X
Histrelin	X		GnRH								X
Leuprorelin	X		GnRH								X
Relugolix		X	GnRH								X
Triptorelin	X		GnRH								X

Name	pa	po	Ziel	HT	AF	HF	MI	VTE	HG DM	DL	Quelle
AF – Vorhofflimmern; And – Androgen-Rezeptor; DL – Dyslipidämie; Est – Estrogen-Rezeptor; GnRH – Gonadotropin-Releasing-Hormon; HF – Herzinsuffizienz; HG/DM – Hyperglykämie/Diabetes mellitus; HT – Hypertonie; MI – Myokardinfarkt; pa- parenteral; po- per os; VTE – venöse Thromboembolie orange: häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$ oder $\geq 1\%$ bis $< 10\%$) rot: sehr häufig ($\geq 1/10$ oder $\geq 10\%$) Quelle: x – [2766]; FI – Fachinformation											

14.1.1.12 „Klassische“ Tumortheraeutika

Die folgenden klassischen Tumortheraeutika haben ein eher geringes kardiovaskuläres Risiko.

Tabelle 147: „Klassische“ Tumortheraeutika

Name	pa	po	Gru	HT	↑ QT	AF	HF	MI	ATE	VTE	T	Br	HD	DL	PH	BL	Pe- E	PI- E	Qu
Bendamustin	X		Alky																FI
Busulfan	X	X	Alky																FI
Chlorambucil		X	Alky																FI
Dacarbazin	X		Alky																FI
Ifosfamid	X		Alky																FI
Lomustin		X	Alky																FI
Mitomycin	X		Alky																FI
Nelarabin	X		AntiM																FI
Procarbacin		X	Alky																FI
Streptozocin	X		Alky																FI
Temozolomid	X	X	Alky																FI
Thiotepa	X		Alky																FI

Name	pa	po	Gru	HT	↑ QT	AF	HF	MI	ATE	VTE	T	Br	HD	DL	PH	BL	Pe- E	PI- E	Qu
Thioguanin		X	Alky																FI
Treosulfan		X	Alky																FI
Trofosfamid		X	Alky																FI
Cytarabin/ Daunorubicin liposomal	X		An/An																FI
Azacitidin	X	X	AntiM																FI
Capecitabin		X	AntiM																FI
Cladribin	X		AntiM																FI
Clofarabin	X		AntiM																FI
Cytarabin	X		AntiM																FI
Decitabin	X		AntiM																FI
Fludarabin	X		AntiM																FI
Fluorouracil	X		AntiM																FI

Name	pa	po	Gru	HT	↑ QT	AF	HF	MI	ATE	VTE	T	Br	HD	DL	PH	BL	Pe- E	PI- E	Qu
Gemcitabin	X		AntiM																FI
Mercaptopurin		X	AntiM																FI
Methotrexat	X	X	AntiM																FI
Pemetrexed	X		Zyt																FI
Carboplatin	X		Pt																FI
Cisplatin	X		Pt																FI
Oxaliplatin	X		Pt																FI
Cabazitaxel	X		Tax																FI
Docetaxel	X		Tax																FI
Paclitaxel	X		Tax																FI
Paclitaxel-nab	X		Tax																FI
Vinblastin	X		Vin																FI
VIncrustin	X		Vin																FI

Name	pa	po	Gru	HT	↑ QT	AF	HF	MI	ATE	VTE	T	Br	HD	DL	PH	BL	Pe- E	PI- E	Qu
Vindesin	X		Vin																FI
Vinflunin	X		Vin																FI
Vinorelbin	X	X	Vin																FI
Arsentrioxid	X		Zyt																FI
Asparaginase	X		Zyt																FI
Bexaroten	X		Zyt																FI
Bleomycin	X		Zyt																FI
Carmustin	X		Alky																FI
Dactinomycin	X		Zyt																FI
Eribulin	X		Zyt																FI
Etoposid	X	X	Zyt																FI
Hydroxycarbamid		X	Zyt																FI
Irinotecan	X		Zyt																FI

Name	pa	po	Gru	HT	↑ QT	AF	HF	MI	ATE	VTE	T	Br	HD	DL	PH	BL	Pe- E	PI- E	Qu
Irinotecan, pegyliert	X		Zyt																FI
Mitotan		X	Zyt																FI
Pentostatin	X		Zyt																FI
Topotecan		X	Zyt																FI
Trabectedin	X		Zyt																FI

Gruppen (Gru): Alky – Alkylantien; Anthr – Anthrazykline; AntiM – Antimetabolite; ICI – Immuncheckpoint-Inhibitoren; Pt – Platinderivate; Tax – Taxane; Vin – Vincaalkaloide; Zyt – Zytostatika, weitere „klassische“ (zusammengefasst aus Gründen der Übersichtlichkeit)

AF – Vorhofflimmern; ATE – arterielle Thromboembolie; BL – Blutungen; Br – Bradykardie; DL – Dyslipidämie; Gru – Gruppe; H/D – Hyperglykämie/Diabetes mellitus; HF – Herzinsuffizienz; HT – Hypertonie; MI – Myokardinfarkt; pa- parenteral; Pe-E – Perikarderguss; PH – pulmonale Hypertonie; PI-E – Pleura-Erguss; po- per os; QT – QT-Verlängerung; T – Tachykardie; VTE – venöse Thromboembolie

orange: häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$ oder $\geq 1\%$ bis $< 10\%$)

rot: sehr häufig ($\geq 1/10$ oder $\geq 10\%$)

Quelle: FI – Fachinformation

14.1.2 Patient*innenindividuelle Risikofaktoren

Zu den patient*innenindividuellen Risikofaktoren zur Entwicklung einer Kardiotoxizität gehören insbesondere bereits bestehende kardiale Veränderungen, Erkrankungen oder allgemeine kardiovaskuläre Risikofaktoren wie [\[2766\]](#), [\[2764\]](#):

- myokardiale Dysfunktion und Herzinsuffizienz
- koronare Herzerkrankung
- Herzklappenfehler
- Arrhythmien und QT-Zeit-Veränderungen
- arterielle Hypertonie
- thromboembolische Ereignisse
- periphere vaskuläre Erkrankungen und Schlaganfälle
- pulmonaler Hochdruck
- Diabetes mellitus
- chronisch obstruktive Lungenerkrankungen
- Adipositas
- Alter über 65 Jahre

14.2 Prophylaxe

14.1	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Kardiovaskuläre Risikofaktoren sollten bei Patient*innen mit potenziell kardiotoxischer medikamentöser Therapie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen mit folgenden Maßnahmen reduziert werden. • Rauchen beenden • Alkoholkonsum maximal 100 g pro Woche • regelmäßige körperliche Aktivität • Optimierung kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie	
Level of Evidence 5		
	Starker Konsens	

Primärprävention bei primär herzgesunden Patient*innen mit kardiotoxischer Therapie hat die Verhinderung oder die Verminderung der Entwicklung eines kardiovaskulären Schadens während einer potenziell kardiotoxischen Therapie zum Ziel.

Selbstverständlich ist auch für Patient*innen mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung eine Information, Beratung und Unterstützung bezüglich eines gesunden Lebensstils während der Tumorthherapie, sowie ein optimales, leitliniengerechtes Management von im Vorfeld bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren oder kardiovaskulärer Erkrankungen wichtig.

14.3 Diagnostik und Risikostratifizierung vor Therapiestart

Kardiovaskuläre Erkrankungen beeinflussen die Durchführbarkeit einer effektiven Tumorthherapie, sowie die Lebensqualität und das Überleben der Tumorpatient*innen. Es ist daher von hoher Relevanz, bereits vor Beginn einer Tumorthherapie Strategien zum Erkennen und zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen festzulegen [\[2797\]](#), [\[2798\]](#).

14.2	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad A	Vor Beginn einer potenziell kardiotoxischen Tumorthherapie soll eine Basis-Risikobewertung erfolgen, die eine Stratifizierung der Patient*innen in geringes, mäßiges oder hohes/sehr hohes kardiovaskulärem Risiko ermöglicht.	
Level of Evidence 4	[2799] , [2766] , [2800]	
	Starker Konsens	

Die Risikostratifizierung vor Beginn der Tumorthherapie dient der Festlegung eines Therapieplans sowie der Empfehlung, in welchem Maß eine onko-kardiologische Mitbetreuung notwendig ist und welche Follow-up-Strategien während der Therapie indiziert sind. Hierbei spielt das individuelle, vorbestehende kardiovaskuläre Risiko ebenso wie die Art der geplanten Tumorthherapie und die Tumorerkrankung selbst eine Rolle [\[2801\]](#).

14.3.1 Basis-Diagnostik

14.3	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Zur Basisdiagnostik in Bezug auf kardiovaskuläre Risiken sollen neben ausführlicher Anamnese und klinischer Untersuchung erfolgen: • 12-Kanal Elektrokardiogramm (EKG) • Labor mit Nierenfunktion, glykiertem Hämoglobin (HbA1c)*, Lipidprofil *nicht bei Patient*innen < 40 Jahren und ohne Risikoprofil	
	Konsens	

14.4	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei Patient*innen mit bekanntem kardiovaskulären Risiko und/ oder geplanter kardiotoxischer Tumorthherapie sollte zusätzlich erfolgen: • Labor mit kardialen Biomarkern als Ausgangswert: kardiales Troponin (cTn) I oder T sowie natriuretische Peptide (B-type natriuretic peptide [BNP] oder N-terminal pro-BNP [NT-proBNP]) • transthorakale Echokardiographie (TTE)	
	Starker Konsens	

Hierbei gelten die Biomarker als Ausgangswert, um während der Therapie die Diagnose einer Krebstherapie-assoziierten kardiovaskulären Toxizität (engl. cancer-therapy related cardiovascular toxicity, CTRCVT) stellen zu können.

14.5	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei Patient*innen mit bekanntem kardiovaskulären Risiko und/ oder geplanter kardiotoxischer Tumorthherapie, bei denen eine transthorakale Echokardiographie (TTE) nicht durchführbar oder nicht aussagefähig ist, kann eine kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

14.6	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Zur Risikostratifizierung der kardiovaskulären Toxizität bei Tumorpatient*innen, die für eine kardiotoxische Krebstherapie vorgesehen sind, kann der European Heart Failure Association – International Cardio-Oncology Society (HFA-ICOS)-Risikoscore angewendet werden.	
Level of Evidence 4	[2799]	
	Starker Konsens	

Zur Diagnostik gehört bei jeder Patientin/ jedem Patienten:

- **ausführliche Anamnese:** vor allem in Bezug auf typische kardiale Symptome (u.a. Brustschmerz, Dyspnoe, Palpitationen und periphere Ödeme), Lebensstil, familiäre Vorbelastung, vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen, aber auch vorangegangene Tumorerkrankungen und -therapien.

- **klinische Untersuchung:** Evaluation der Vitalparameter sowie möglicher Indikatoren für eine bestehende kardiovaskuläre Erkrankung wie Herzinsuffizienz, Perikarderkrankungen, Herzklappenerkrankungen oder Arrhythmie [2802], [2803], [2804], [2805].
- **12-Kanal-EKG:** Neben weiterer Pathologien, welche sich dadurch demaskieren können, ist eine Verlängerung der QTc-Zeit bei vielen Tumorthapien eine mögliche und zu beachtende Nebenwirkung [2806], [2807], [2808], [2809], [2810], [2811].
- **Laboruntersuchung** mit Bestimmung von:
 - Nierenfunktion (eGFR)
 - HbA1c (verzichtbar bei Patient*innen < 40 Jahren ohne Risikoprofil)
 - Lipidprofil

Bei Tumorthapien mit bekannter Kardiotoxizität, vorliegendem kardiovaskulären Risiko oder bestehender kardiovaskulärer Erkrankung zudem:

- **kardiale Biomarker: Kardiales Troponin I oder T sowie natriuretische Peptide** (B-type natriuretic peptide [BNP] oder N-terminal pro-BNP [NT-proBNP]) zeigen in der aktuellen Studienlage einen Benefit in der Risikostratifizierung von Patient*innen vor geplanter Tumorthapie mit Anthrazyklinen, human epidermal receptor 2 (HER2)-Antikörpern, vascular endothelial growth factor (VEGF)-Inhibitoren, Proteasom-Inhibitoren (PI), Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI), chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) und tumour-infiltrating lymphocytes (TIL) Therapien [2800], [2812], [2798], [2813], [2814].
- **transthorakale Echokardiographie (TTE)** zur Beurteilung der kardialen Funktion. Anzustreben ist eine **3D-Echokardiographie**, um die **linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)** und den **global longitudinal strain (GLS)** zu messen. Wichtig sind außerdem echokardiographische Parameter zur links- und rechtsventrikulären Funktion, zu einer möglichen Dilatation der Herzkammern, Hypertrophiezeichen, regionale Wandbewegungsstörungen, diastolische Dysfunktion, Herzklappenerkrankungen, Perikarderkrankungen und der pulmonalarterielle Druck, da Auffälligkeiten therapeutische Entscheidungen beeinflussen können [2766], [2815], [2816].
- **kardiale MRT:** wenn ein TTE nicht durchführbar oder nicht aussagefähig ist.
- insbesondere bei Patient*innen mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen ggf. zusätzliche Untersuchungen wie Stress-Echokardiographie, nukleare myokardialen Perfusionsbildgebung oder Koronar-Computertomographie (CT)
- HFA-ICOS-Risikoscore:

In den HFA-ICOS-Risikoscore gehen unter anderem das Alter der Patientin/ des Patienten, bestehende kardiovaskuläre Erkrankungen und Risiken sowie das geplante Tumorregime ein. Der Score ist z.B. unter https://www.cancercalc.com/hfa-icos_cardio_oncology_risk_assessment.php zu finden.

Laut HFA-ICOS-Risikostratifizierung gelten beispielweise Patient*innen mit vorbekannter Herzinsuffizienz und geplanter BCR- ABL- Inhibitor Gabe als Patient*innen mit einem hohen Risiko einer CTRCVT. Patient*innen mit vorbekannter Herzinsuffizienz und geplanter Therapie mit Anthrazyklinen, HER2-Therapien, VEGF-

Inhibitoren, Therapien des Multiplen Myeloms sowie RAF- und MEK-Inhibitoren wird ein sehr hohes Risiko für die Entstehung einer CTRCVT [2800] zugeschrieben.

Auch Patient*innen mit vorbekannter koronarer Herzerkrankung (KHK) und Zustand nach (Z.n.) perkutaner Koronarintervention (PCI) oder Z.n. Bypassoperation gelten laut HFA-ICOS Risikostratifizierung in Abhängigkeit vom geplanten Therapieregimen als Patient*innen mit hohem (Anthrazykline, HER2-Therapien, RAF- und MEK-Inhibitoren) oder sehr hohem Risiko (VEGF-Inhibitoren) für die Entstehung einer CTRCVT [2800].

Wünschenswert wäre die Vorstellung von Patient*innen mit einem hohen/sehr hohen CTRCVT-Risiko in einem Kardio-Onko Programm oder bei einem in diesem Gebiet erfahrenen Kardiologin/ Kardiologen vor Beginn der Tumorthherapie, um Strategien zur Risikoreduktion festzulegen [2817].

siehe auch:

<https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app>

<https://www.cancercalc.com/terms.html>

14.3.2 Diagnostik in Abhängigkeit des Therapieregimes

Tabelle 148: Diagnostik in Abhängigkeit des Therapieregimes für Patient*innen mit hohem/ sehr hohem Risiko nach HFA-ICOS-Risikoscore in Anlehnung an die ESC-Leitlinie 2022

	TTE*	NP	cTn
Anthrazykline	++	++	++
HER2-Therapien	++	++	++
Fluoropyrimidine	++		
VEGF-Inhibitoren	++	+	
BCR-ABL TKI (2./3. Generation)	+		
Dasatinib	++		
BTK-Inhibitoren	+		
Proteasomen-Inhibitoren	++	++	
BRAF- und MEK-Inhibitoren	++		
Immuncheckpoint-Inhibitoren	++	++	++

	TTE*	NP	cTn
Osimertinib	++		
CAR-T und TIL-Therapie	++	++	++
Radiotherapie	+		
HSZT	++	+	
++ - hohe Relevanz; + - mittlere Relevanz			
*TTE: First-Line-Modalität zur Beurteilung der Herzfunktion; 3D-Echokardiographie (sofern verfügbar): zur Messung der LVEF der GLS; Echokardiographie nicht verfügbar oder aussagefähig: CMR			
BCR-ABL TKI: breakpoint cluster region-Abelson oncogene locus Tyrosinkinaseinhibitoren; BRAF: B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase; BTK-Inhibitoren: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren; CAR-T: chimeric antigen receptor; cTn: kardiales Troponin; HSZT: hämatopoetischen Stammzelltransplantation; MEK: mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase ; NP: natriuretische Peptide inkl. BNP und NT-proBNP; TIL: Tumor-infiltrierende Lymphozyten; TTE: Transthorakale Echokardiographie			
modifiziert nach ESC Guidelines on cardio-oncology 2022 [2766]			

Die HFA-ICOS-Risikostratifizierung bewertet Patient*innen mit bekannter KHK und Z.n. perkutane Koronarintervention (PCI) oder aorto-koronare Venen-Bypass-Operation (ACVB-OP) in Abhängigkeit von dem geplanten Therapieregime als Patient*innen mit hohem oder sehr hohem Risiko. Für die einzelnen Therapieregime bestehen je nach Toxizität der eingesetzten Substanz unterschiedliche Indikation für die Diagnostik vor Beginn der Therapie [\[2766\]](#). In [Tabelle 148](#) sind die Therapieregime mit hohem und sehr hohem kardiovaskulären Risiko nach HFA-ICOS-Risikoscore zusammengestellt. Weitere Informationen zu einem Monitoring vor und während Therapie folgen in [Kapitel 14.5.2](#).

14.3.3 Risikostratifizierung

14.3.3.1 Asymptomatische Patient*innen mit normaler kardialer Funktion

14.7	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Primär herzgesunde Patient*innen mit kardiotoxischer medikamentöser Therapie haben ein geringes Risiko für die Entwicklung von einer Krebstherapie-assoziierten kardiovaskulären Toxizität (engl. cancer-therapy related cardiovascular toxicity, CTRCVT) und sollten ohne Verzögerung mit der Tumorthherapie beginnen.	
	Starker Konsens	

14.3.3.2 Patient*innen mit mäßigem Risiko für Krebstherapie-assoziierten kardiovaskulären Toxizität

14.8	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei Patient*innen mit mäßigem Risiko für die Entwicklung einer Krebstherapie-assoziierten kardiovaskulären Toxizität (engl. cancer-therapy related cardiovascular toxicity, CTRCVT) kann eine kardiologische Mitbetreuung vor Beginn einer kardiotoxischen Krebstherapie erwogen werden.	
	Starker Konsens	

14.3.3.3 Patient*innen mit hohem oder sehr hohem Risiko für Krebstherapie-assoziierten kardiovaskulären Toxizität

14.9	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei Patient*innen mit hohem und sehr hohem Risiko für die Entwicklung einer Krebstherapie-assoziierten kardiovaskulären Toxizität (engl. cancer-therapy related cardiovascular toxicity, CTRCVT) sollte eine kardiologische Mitbetreuung vor Beginn einer kardiotoxischen Krebstherapie erfolgen, um das kardiovaskuläre Risiko vor und während der Behandlung zu minimieren.	
	Starker Konsens	

14.3.3.4 Patient*innen mit kardiovaskulärer Erkrankung

14.10	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei Patient*innen mit vorbestehender manifester kardiovaskulärer Erkrankung sollte eine kardiologische oder kardi-onkologische Mitbetreuung vor Beginn einer kardiotoxischen Krebstherapie erfolgen, um das kardiovaskuläre Risiko vor und während der Behandlung zu minimieren. Risiko-Nutzen-Diskussionen sollten die Patientin/ den Patienten, die Onkologin/ den Onkologen oder die Hämatologin/ den Hämatologen und – sofern verfügbar – einen spezialisierten kardi-onkologischen Dienst einbeziehen.	
	Starker Konsens	

14.3.3.5 Kardiovaskuläre Risikoevaluation vor einer Tumor-Operation

14.11	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei Patient*innen mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen oder kardiovaskulären Risikofaktoren (einschließlich Alter ≥ 65 Jahre) oder Symptomen, die auf eine kardiovaskuläre Erkrankung hindeuten, sollte vor einer nicht-kardialen Operation mit mäßigem und hohem Risiko ein präoperatives 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) erstellt werden.	
	Starker Konsens	

14.12	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei Patient*innen mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, kardiovaskulären Risikofaktoren (einschließlich Alter ≥ 65 Jahre) oder Symptomen, die auf eine kardiovaskuläre Erkrankung hindeuten, sollte hochsensibles kardiales Troponin (hs-cTn) T oder hs-cTn I vor einer nicht-kardialen Operation sowie 24 und 48 Stunden nach der Tumoroperation gemessen werden.	
	Starker Konsens	

Auch bei tumorchirurgischen Eingriffen ist eine präoperative kardiovaskuläre Risikostratifizierung notwendig, um eine angemessene Behandlung und Überwachung der potenziellen Risikofaktoren zu identifizieren und bereitzustellen [2797], da Patient*innen mit vorbekannten kardiovaskulären Erkrankungen wie z.B. einer KHK und/oder Herzinsuffizienz zum Hochrisikokollektiv hinsichtlich des 30-Tagerisikos für kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall zählen [2818].

Weitere Informationen finden Sie unter:

- 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology [2766]
- Pocket-Leitlinie: Cardio-Onkologie (Version 2022):
<https://leitlinien.dgk.org/2023/pocket-leitlinie-kardio-onkologie-version-2022/>

14.4 Krebstherapie-assoziierte kardiovaskulären Toxizität (CTRCVT) und Krebstherapie-induzierte kardiovaskuläre Dysfunktion (CTRCD)-Definition

Definitionsgemäß umfasst die Krebstherapie-assoziierte kardiovaskuläre Toxizität (CTRCVT) neben der Krebstherapie-induzierte kardiovaskulären Dysfunktion (CTRCD) auch andere kardiovaskuläre Nebenwirkungen wie arterielle und venöse Thromboembolien, Herzrhythmusstörungen und inflammatorische Komplikationen wie Myokarditis und Perikarditis.

Die detaillierte Differenzierung einer asymptomatischen Krebstherapie-induzierte kardiovaskulären Dysfunktion („cancer therapy-related cardiovascular dysfunction“,

CTRCD) in der onkologischen Kardiologie nach Schweregraden ist in der [Tabelle 149](#) dargestellt [\[2819\]](#).

Tabelle 149: Definition der symptomatischen Krebstherapie-induzierten kardiovaskulären Dysfunktion

symptomatische Krebstherapie-induzierte kardiovaskuläre Dysfunktion (CTRCD)		
Klinik	Schweregrad ^a	Intervention
Herzinsuffizienz: klinisches Syndrom aus Kardinalsymptomen (z. B. Atemnot, Schwellung der Knöchel und Müdigkeit) ggf. begleitet von Anzeichen (z. B. erhöhter Jugularvenendruck, Knistern in der Lunge und peripheren Ödemen) traditionell unterteilt in: unterschiedliche Phänotypen basierend auf der Messung von LVEF: ≤ 40 % = HFrEF; 41 - 49 % = HFmrEF; ≥ 50 % = HFpEF.	sehr hochgradig	Behandlung der Herzinsuffizienz medikamentös durch inotrop wirkende Medikamente, mechanische Kreislaufunterstützung oder eine Transplantation
	hochgradig	Monitoring stationär erforderlich
	mäßig	Intensivierung der antidiuretischen und Herzinsuffizienz-Therapie
	mild	milde Symptome, keine Intensivierung der Therapie erforderlich
modifiziert nach [2820] , [2766]		

Tabelle 150: Definition der asymptomatischen Krebstherapie-induzierten kardiovaskulären Dysfunktion

asymptomatische Krebstherapie-induzierte kardiovaskuläre Dysfunktion (CTRCD)		
Klinik	Schweregrad	diagnostische Marker
typische Symptome der Herzinsuffizienz bestehen (noch) nicht	hochgradig	neu aufgetretene LVEF-Reduktion < 40 %
	mäßig	neu aufgetretene LVEF-Reduktion von > 10 % auf einen Wert von 40 - 49 % ODER

asymptomatische Krebstherapie-induzierte kardiovaskuläre Dysfunktion (CTRCD)		
		neu aufgetretene LVEF-Reduktion von < 10 % auf einen Wert von 40 - 49 % UND entweder eine neu aufgetretene Reduktion des GLS > 15 % vom Ausgangswert ODER eine neu aufgetretene Erhöhung von kardialen Biomarkern ^c
	mild	LVEF > 50 % UND neu aufgetretene relative Reduktion des GLS von > 15 % vom Ausgangswert UND/ ODER eine neu aufgetretene Erhöhung von kardialen Biomarkern ^c
^c cTnI/cTnT > 99. Perzentil, BNP ≥ 35pg/ml, NT-proBNP ≥ 125 pg/ml oder neuer signifikanter Anstieg gegenüber dem Ausgangswert über die biologische und analytische Variation des verwendeten Assays hinaus modifiziert nach [2820] , [2766]		

Das frühzeitige Erkennen asymptomatischer CTRCD erlaubt Kliniker*innen, kardioprotektive Maßnahmen zu ergreifen bevor es zu einem signifikanten Abfall der LVEF, die möglicherweise nicht mehr reversibel ist, kommt und reduziert zudem das Risiko von Unterbrechungen der Krebstherapie [\[2815\]](#), [\[2816\]](#), [\[2821\]](#), [\[2822\]](#).

14.5 Kardiovaskuläres Monitoring unter Therapie

14.5.1 Allgemeine Prinzipien

14.13	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Zum frühzeitigen Erkennen einer Krebstherapie-assoziierten kardiovaskulären Toxizität (engl. cancer-therapy related cardiovascular toxicity, CTRCVT) sollen regelmäßig eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung erfolgen.	
	Starker Konsens	

14.14	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Elektrokardiogramm (EKG), transthorakale Echokardiographie (TTE) und natriuretische Peptide (NP) und kardiales Troponin werden für das kardiale Screening und die Diagnose einer Krebstherapie-induzierte kardiovaskulären Dysfunktion (CTRCV) eingesetzt. Die Häufigkeit der kardialen Bildgebung und der Überwachung von Biomarkern während der Therapie sollte an das geschätzte Ausgangsrisiko und die erwartete Manifestation der Krebstherapie-assoziierten kardiovaskulären Toxizität (engl. Cancer-therapy related cardiovascular toxicity, CTCRT) angepasst werden.	
	Starker Konsens	

14.15	Evidenzbasiertes Statement	neu 2025
Level of Evidence 2	Zur Diagnose und zum Management der asymptomatischen Krebstherapie-induzierte kardiovaskulären Dysfunktion (CTRCV) sind die transthorakale Echokardiographie (TTE) inklusive 3D-LVEF (linksventrikuläre Ejektionsfraktion) und das GLS (global longitudinal strain)-Assessment maßgebend.	
	[2815] , [2823] , [2824] , [2825]	
	Starker Konsens	

14.16	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei Patient*innen, bei denen eine transthorakale Echokardiographie (TTE) nicht durchführbar oder nicht aussagefähig ist, kann zur Diagnose und zum Management der Krebstherapie-induzierte kardiovaskulären Dysfunktion (CTRCV) eine kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

14.17	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Beim Auftreten neuer kardialer Symptome sollte jederzeit eine umfassende Untersuchung des Herz-Kreislauf-Systems, einschließlich Elektrokardiogramm (EKG), transthorakaler Echokardiographie (TTE) und kardialer Biomarker durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

Eine sorgfältige klinische Beurteilung und körperliche Untersuchung wird während der Krebsbehandlung ist entscheidend, um frühe Anzeichen und Symptome einer CTRCVT zu erkennen [2766].

Kardiale Serumbiomarker

Während der Therapie eignen sich natriuretische Peptide (NP) und kardiales Troponin (cTn) zum Screening und zur Diagnosestellung der CTRCD [2814], [2826], [2827], [2828].

Da die Freisetzung von cTn und NP bei verschiedenen Krebstherapien differiert, ist ein Anstieg der Biomarkerlevel immer im klinischen Kontext der Patient*innen in Hinblick auf Timing der Krebstherapie und Komorbiditäten zu interpretieren, da für Patient*innen unter medikamentöser Tumortherapien keine generell akzeptierten Cut-offs und Referenzwerte für kardiovaskuläre Biomarker bestehen. Zusätzlich variieren die Serumlevel für NP und cTn unterschiedlicher Labore und werden durch viele Faktoren wie Alter, Geschlecht, Nierenfunktion, Übergewicht, Infektionen und Komorbiditäten wie Vorhofflimmern und Pulmonalembolie verändert/beeinflusst [2813].

Kardiale Bildgebung

Bildgebende Techniken – vor allem die Echokardiographie und die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) erleichtern die frühe Diagnose und das Management der CTRCVT [2816], [2812], [2822]. Günstigerweise wird während der gesamten Behandlung dieselbe Bildgebungsmodalität (z.B. 3D-TTE, 2D-TTE, CMR) verwendet, um technische Variabilität zu verringern [2822], [2829], [2830].

Zur Diagnose und zum Management der asymptomatischen CTRCD spielen das TTE inklusive 3D-LVEF und das GLS-Assessment [2815], [2823], [2824], [2825] eine wichtige Rolle. Die Evaluation des GLS ist wegweisend bei Patient*innen mit niedrig-normaler LVEF, um einen asymptomatischen Herzmuskelschaden zu bestätigen oder auszuschließen [2831]. Bei Verwendung des gleichen Gerätes während der gesamten Krebsbehandlung zur GLS-Analyse ist die relative Veränderung in der GLS das ideale Tool zur Identifikation einer milden asymptomatischen CTRCD [2819], [2798], [2822]. In der Literatur wurden in den letzten Jahren unterschiedliche Schwellenwerte erwogen [2824], [2832], [2833]. Aktuell ist ein relativer Abfall der GLS von > 15 % verglichen mit der Ausgangsmessung der empfohlene Schwellenwert. [2824].

Für Patient*innen mit schlechter TTE-Bildqualität oder wenn das TTE nicht als diagnostisch gewertet werden kann, bietet das Kardio-MRT eine Alternative [2834], [2835], [2836], [2837]. Mit der Herzbinnenraum-Szintigraphie oder MUGA (multigated acquisition nuclear imaging) steht ein weiteres bildgebendes Verfahren im Sinne einer Drittlinien-Modalität zur Option.

14.5.2 Risikoadaptiertes Monitoring, differenziert nach Art der Tumortherapie

Im Folgenden sind mögliche Vorgehensweisen zur Risikobewertung und Überwachung während verschiedener Krebstherapien dargestellt:

14.5.2.1 Kardiales Monitoring unter Anthrazyklin-basierten Schemata

Die Anthrazyklin-induzierte CTRCD ist ein dosisabhängiger und kumulativer Prozess mit variablem Beginn, der mit symptomatischer oder asymptomatischer CTRCD einhergehen kann [\[2798\]](#). Das klinische Assessment wird mit kardialen Biomarkern (cTn und NP) plus TTE (inklusive 3D-LVEF und GLS, wenn verfügbar) kombiniert, um sowohl symptomatische als auch asymptomatische CTRCDs mit einem akzeptablen hoch negativen prädiktiven Wert zu identifizieren [\[2812\]](#), [\[2813\]](#).

Tabelle 151: Mögliches Vorgehen zum Monitoring der kardiovaskulären Toxizität bei Patient*innen, die eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie erhalten

		Ablauf									
Risikogruppe z.B. HFA-ICOS- Risikoscore	Diagnostik	vor Therapie	C1	C2	C3	C4	C5	C6	3 M. post tx	12 M. post tx	
geringes Risiko	EKG	++									[2838]
	TTE	++				(+)*				++	
	cTn /NP	+**		(+)		(+)		(+)	(+)		[2839] , [2840] , [2841] , [2842] , [2814] , [2843]
mäßiges Risiko	EKG	++									[2838]
	TTE	++				+				++	
	cTn /NP	+**		+		+		+	+		[2840] , [2841] , [2842] , [2814] , [2843]
hohes & sehr hohes Risiko	EKG	++									[2800] , [2844] , [2845] , [2846] , [2816] , [2847]
	TTE	++		++		++		++	++	++	
	cTn /NP	++**	++	++	++	++	++	++	++	++	[2839] , [2844] , [2814] , [2843]

Ablauf		
C – Chemotherapiezyklus; cTn – kardiales Troponin; EKG – Elektrokardiogramm; M – Monate; NP – natriuretische Peptide; TTE – transthorakales Echokardiogramm; tx – Behandlung ++ - hohe Relevanz; + - mittlere Relevanz; (+) - optional *nach einer kumulativen Dosis von $\geq 250 \text{ mg/m}^2$ Doxorubicin oder Äquivalent **Basismessung von NP und/oder cTn bei allen Krebspatient*innen, wenn diese Biomarker bei der Therapieüberwachung eingesetzt werden. Biomarker- und TTE-Untersuchungen idealerweise vor dem entsprechenden Anthrazyklin-Zyklus (C1-C6) modifiziert nach ESC Guidelines on cardio-oncology 2022 [2766]		

14.5.2.2 Kardiales Monitoring unter Anti-HER2-basierten Schemata

Anti-HER2-Therapien können bei bis zu 15 – 20 % der Patient*innen zu linksventrikulärer Dysfunktion und bei Patient*innen mit hohem und sehr hohem Risiko zur manifesten Herzinsuffizienz führen [2848], [2849], [2850], [2851]. Siehe auch Kapitel 14.1.1.2.

Der Überwachung der linksventrikulären Funktion basierend auf der LVEF und der GLS kommt daher eine wichtige Rolle zu. Die Aussagekraft von kardialen Biomarkern zur Identifizierung einer CTRCD während einer HER2-gerichteten Therapie ist weniger gut belegt [2848]. Bei HER2-Therapie nach Anthrazyklengabe ist die Messung von cTn nach Anthrazyklin-basierter Chemotherapie, aber vor Trastuzumab, sinnvoll, da ein erhöhtes cTn Patient*innen mit einem höheren Risiko für eine Trastuzumab-induzierte CTRCD identifiziert.

Die Kombinationstherapien mit Anti-HER2-gerichteter Therapie erfordern eine Risiko-Nutzen-Bewertung in Hinblick auf die kardiale Toxizität. Wenn eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie im (neo)-adjuvanten Setting erforderlich ist, zeigt sich, dass die sequenzielle Anwendung (Anthrazykline gefolgt von Taxanen und Anti-HER2-Wirkstoffen) die Inzidenz von CTRCD im Vergleich zur gleichzeitigen Anwendung in früheren Studien signifikant verringert [2851], [2852], [2853], [2854], [2855].

In Tabelle 152 wird ein mögliches Assessment unter HER2-Therapie zusammengefasst. Es bezieht sich auf das Monitoring kardiovaskulärer Toxizität bei Patient*innen, die neoadjuvante oder adjuvante zielgerichtete HER2-Inhibitorthérapien bei nicht metastasierter Erkrankung oder im ersten Jahr bei metastasierter Erkrankung erhalten.

Bei HER2+ EBC-Patientinnen mit geringem Risiko und ohne Symptome, bei denen der Befund nach drei Monaten normal ist, kann eine Reduzierung der TTE-Überwachung, bei metastasierter HER2+-Erkrankung mit hohem und sehr hohem Risiko kann je nach absolutem Risiko und lokaler Verfügbarkeit eine häufigere TTE-Überwachung sinnvoll sein.

Tabelle 152: Mögliches Vorgehen für kardiales Monitoring unter HER2-spezifischen Therapien

		Ablauf							
Risikogruppe z.B. HFA-ICOS- Risikoscore	Diagnostik	vor Therapie	3 M	6 M	9 M	12 M	3 M. post tx	12 M. post tx	
geringes & mäßiges Risiko	EKG	++							[2856], [2857], [2858]
	TTE	++	++	++	++	++		++	
	cTn /NP	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)		(+)	

		Ablauf							
hohes & sehr hohes Risiko	EKG	++							
	TTE	++	++	++	++	++	++	++	
	cTn /NP	+	+	+	+	+	+	+	
cTn – kardiales Troponin; CV– kardiovaskulär; EBC – Brustkrebs im Frühstadium; EKG – Elektro-kardiogramm; HER2 – humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; M – Monate; NP – natriuretische Peptide; TTE – transthorakales Echokardiogramm; tx – Behandlung									
Biomarker-Bewertung idealerweise vor dem entsprechenden Trastuzumab-Zyklus; TTE in Woche 2 oder 3 eines 3-wöchigen Trastuzumab-Zyklus.									
modifiziert nach ESC Guidelines on cardio-oncology 2022 [2766]									

14.5.2.3 Kardiales Monitoring vor Fluoropyrimidin-basierten Schemata

Die häufigsten CTCRVs bei Fluoropyrimidin wie 5-FU und seinem oralen Prodrug Capecitabin sind Angina pectoris, Ischämie-bedingte EKG-Anomalien, Bluthochdruck, Takotsubo-Syndrom (TTS) und Myokardinfarkt (selbst bei Patient*innen mit normalen Koronararterien). Seltener treten Myokarditis, Arrhythmien und peripherer arterieller Toxizität (Raynaud-Phänomen und ischämischer Schlaganfall) auf [\[2819\]](#), [\[2859\]](#), [\[2798\]](#), [\[2821\]](#), [\[2860\]](#), [\[2861\]](#), [\[2862\]](#).

Die Inzidenz einer Myokardischämie variiert je nach Dosis, Zeitplan und Verabreichungsweg und beträgt bis zu 10 % [\[2863\]](#). Brustschmerzen und ischämische EKG-Veränderungen treten üblicherweise in Ruhe (weniger typisch bei Anstrengung) innerhalb von Tagen nach der ersten Einnahme auf und bleiben manchmal auch nach Absetzen der Therapie bestehen. Das CTCRV-Risiko von Krebspatient*innen mit vorbestehender KHK ist erheblich höher, ein konsequentes Monitoring notwendig.

Tabelle 153: Mögliches Vorgehen für kardiales Monitoring vor Fluoropyrimidin-basierten Schemata

Risikogruppe	Diagnostik vor Therapie
alle Patient*innen vor Therapie mit Fluoropyrimidinen	Blutdruckmessungen, EKG, Lipidprofil, Bestimmung von HbA1c, und SCORE2/SCORE2-OP oder ein Äquivalent zur Bestimmung des Risikos einer KHK
symptomatische kardiovaskuläre Erkrankung in der Anamnese, Hochrisikopatient*innen	zusätzlich TTE, ggf. weitere Diagnostik/ Screening auf KHK
EKG – Elektrokardiogramm; HbA1c – glykiertes Hämoglobin; KHK – koronarer Herzerkrankung; SCORE2 – „Systematic COronary Risk Evaluation“, Alter 40 – 69 Jahre; SCORE2-OP – „Older Persons“, Alter 70 – 89 Jahre; TTE – transthorakale Echokardiographie	

Risikogruppe	Diagnostik vor Therapie
nach [2800] , [2864] , [2865]	

14.5.2.4 Kardiales Monitoring bei „vascular endothelial growth factor inhibitors“ (VEGFi)-basierten Schemata

Die Anwendung von VEGF-basierten Schemata ist mit einer Vielzahl von kardiovaskulären Komplikationen verbunden, darunter Bluthochdruck, Herzinsuffizienz, QTc-Verlängerung und akuten vaskulären Ereignissen [\[2866\]](#), [\[2867\]](#), [\[2868\]](#), [\[2869\]](#), [\[2870\]](#), [\[2871\]](#). Siehe auch [Kapitel 14.1.1.3](#).

Bluthochdruck ist die am häufigsten berichtete Nebenwirkung unter der Behandlung mit VEGF-Inhibitoren. Er tritt innerhalb von Stunden oder Tagen auf, ist dosisabhängig und normalisiert sich häufig durch Absetzen der VEGF-Inhibitoren [\[2867\]](#), [\[2872\]](#), [\[2873\]](#), [\[2868\]](#), [\[2871\]](#). Das Risiko ist höher bei Patient*innen mit vorbestehender Hypertonie oder kardiovaskulärer Erkrankung, früherer Behandlung mit Anthrazyklinen, fortgeschrittenem Alter, Rauchen in der Vorgeschichte, Hyperlipidämie und/oder Fettleibigkeit [\[2874\]](#), [\[2798\]](#).

Linksventrikuläre Dysfunktion und **Herzinsuffizienz** treten seltener auf und sind häufig reversibel [\[2875\]](#).

Akute arterielle Ereignisse (Aortendissektion, Schlaganfall, arterielle Thrombose, akute koronare Ereignisse, Vasospasmus) und venöse Thromboembolien (VTE) können unter der Behandlung mit VEGF-Inhibitoren ebenfalls auftreten [\[2876\]](#). Eine QTc-Verlängerung wurde unter Sunitinib, Sorafenib und Vandetanib beschrieben [\[2877\]](#), aber sie ist selten mit schweren arrhythmischen Ereignissen verbunden, außer bei Vandetanib [\[2878\]](#).

Einige niedermolekulare TKI (z. B. Sorafenib und Sunitinib) können Vorhofflimmern [\[2879\]](#) und Herzinsuffizienz verursachen [\[2761\]](#), [\[2875\]](#), [\[2821\]](#).

Tabelle 154: Mögliches Vorgehen für kardiales Monitoring unter VEGFi-Therapie

Risikogruppe z.B. HFA- ICOS- Risikoscore	Diagnostik	Ablauf							
		vor Therapie	3 M	4 M	6 M	8 M	9 M	12 M	alle 6 - 12M post tx
alle Patient*innen unter Bevacizumab oder Ramucirumab	RR	++	RR-Messung bei jeder klinischen Untersuchung, ggf. tägliche Kontrolle des RR zu Hause während des ersten Zyklus und nach jeder Erhöhung der VEGFi-Dosis						
		++	optimierte antihypertensive Therapie						
geringes Risiko	EKG*	++							
	TTE	+							
	--								
mäßiges Risiko	EKG*	++							
	TTE	+		(+)		(+)		(+)	+
	NP	(+)		(+)		(+)		(+)	
hohes & sehr hohes Risiko	EKG*	++							
	TTE	++	+		+		+	+	+
	NP	+	+		+		+	+	

EKG - Elektrokardiogramm; M - Monate; NP - natriuretische Peptide; RR - Blutdruck; TTE - transthorakale Echokardiographie; VEGF - vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFi - VEGF-Inhibitor

++ - hohe Relevanz; + - mittlere Relevanz; (+) - optional

*Bei Patient*innen unter VEGFi und Risiko für eine QTc-Verlängerung monatliches EKG während der ersten 3 Monate und danach alle 3 - 6 Monate zur QTc-Kontrolle

modifiziert nach ESC Guidelines on cardio-oncology 2022 [\[2766\]](#)

14.5.2.5 Kardiales Monitoring bei „multitargeted kinase inhibitors targeting“ BCR-ABL- basierten Schemata

Während der erste Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib kaum kardiovaskuläre Toxizitäten aufweist, sind die BCR-ABL-Inhibitoren effektiver, haben aber eine Reihe

kardiovaskulärer Nebenwirkungen, die auf off-target-Effekte zurückzuführen sind.
Siehe dazu auch [Kapitel 14.1.1.4.](#)

Tabelle 155: Mögliches Vorgehen für kardiales Monitoring unter BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren-Therapie

Risikogruppe z.B. HFA-ICOS- Risikoscore	Diagnostik	Ablauf					
		vor Therapie	3 M	6 M	9 M	12 M	alle 6 – 12 M post tx
Bosutinib	körperliche Untersuchung ^a	++	++	++	++	++	++
	RR	++	++	++	++	++	++
	EKG ^b	++					
	Lipidprofil, HbA1c	++					
	ABI						
	TTE	+					
Dasatinib	körperliche Untersuchung ^a	++	++	++	++	++	++
	RR	++	++	++	++	++	++
	EKG ^b	++					
	Lipidprofil, HbA1c	++					
	ABI						
	TTE	++	+*	+*	+*	+*	(+)
Nilotinib	körperliche Untersuchung ^a	++	++	++	++	++	++
	RR	++	++	++	++	++	++
	EKG ^b	++	++	++	++	++	++

		Ablauf					
	Lipidprofil, HbA1c	++	++	++	++	++	++
	ABI	(+)		(+)		(+)	(+)
	TTE	+					
Ponatinib	körperliche Untersuchung ^a	++	++	++	++	++	++
	RR	++	++	++	++	++	++
	EKG ^b	++	++	++	++	++	++
	Lipidprofil, HbA1c	++	++	++	++	++	++
	ABI	(+)		(+)		(+)	(+)
	TTE	+	+*	+*	+*	+*	(+)

BCR-ABL - Breakpoint-Cluster-Region-Abelson-Onkogen-Locus; EKG - Elektrokardiogramm; HbA1c - glykiertes Hämoglobin; HFA - Heart Failure Association; ICOS – International Cardio-Oncology Society; QTc - frequenzkorrigiertes QT-Intervall; QTcF - frequenzkorrigiertes QT-Intervall unter Verwendung der Fridericia-Korrektur; RR - Blutdruck; TKI - Tyrosinkinase-Inhibitor

++ - hohe Relevanz; + - mittlere Relevanz; (+) - optional

*Patient*innen mit hohem und sehr hohem Risiko

^akörperliche Untersuchung, RR-Messung, EKG, Lipidprofil und HbA1c-Messung; ggf. Koronarkalk Scoring bei Patient*innen mit geringem und mäßigem Risiko gemäß der HFA-ICOS-Risikobewertung zu Beginn der Untersuchung

^bQTc-Intervall unter Verwendung der Fridericia-Korrektur ($QTcF = QT/3\sqrt{RR}$)

modifiziert nach ESC Guidelines on cardio-oncology 2022 [\[2766\]](#)

14.5.2.6 Kardiales Monitoring bei Toxizität von Brutonkinase-Inhibitor-basierten Schemata

Zu den möglichen kardiovaskulären Komplikationen siehe Tabelle [Kapitel 14.1.1.8](#).

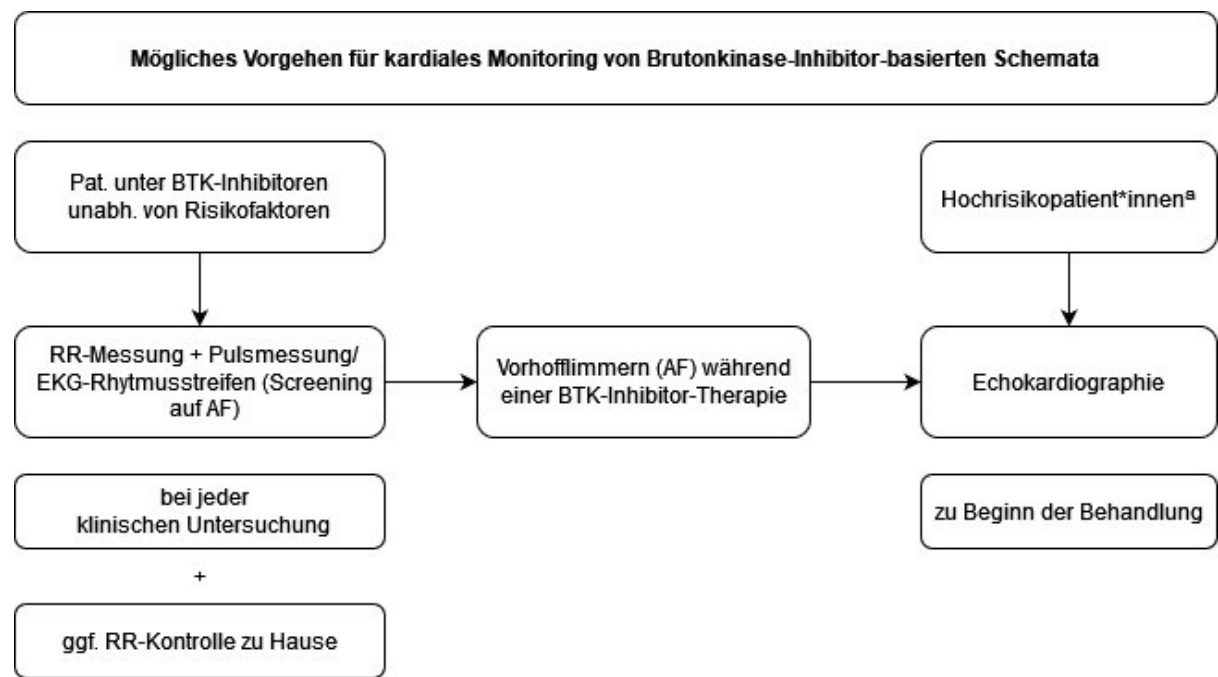


Abbildung 20: Mögliches Vorgehen für kardiales Monitoring bei Brutonkinase-Inhibitor-basierten Schemata

AF - Vorhofflimmern; BTK - Bruton-Tyrosinkinase; DM - Diabetes mellitus; EKG - Elektrokardiogramm; HF - Herzinsuffizienz; QTc - frequenzkorrigiertes QT-Intervall; RR - Blutdruck; TTE - transthorakales Echokardiogramm; VHD - Herzklappenerkrankung

^amännlich, Alter ≥ 65 Jahre, Vorgeschichte von Bluthochdruck, DM, QTc ≥ 480 ms, AF, HF, Kardiomyopathie oder hochgradiger VHD

modifiziert nach ESC Guidelines on cardio-oncology 2022 [\[2766\]](#)

14.5.2.7 Kardiales Monitoring bei Antitumorthapien gegen das Multiple Myelom
Zu den möglichen kardiovaskulären Komplikationen siehe Tabelle [Kapitel 14.1.1.5](#).

Tabelle 156: Mögliches Vorgehen für kardiales Monitoring bei Antitumorthapien gegen das Multiple Myelom

Risikogruppe z.B. HFA- ICOS- Risikoscore	vor der Therapie	während der Therapie	
geringes - mäßiges Risiko	klinische Bewertung	klinische Bewertung	
	RR + EKG	RR-Messung bei jeder klinischen Untersuchung	ggf. RR-Kontrolle zu Hause
	ggf. NP	Carfilzomib oder Bortezomib ^a :	

Risikogruppe z.B. HFA- ICOS- Risikoscore	vor der Therapie	während der Therapie	
		ggf. Messung des NP bei jedem Zyklus (1. - 6. Zyklus)	
	TTE	(Carfilzomib: ggf. TTE alle 3 Zyklen)	
hohes & sehr hohes Risiko	klinische Bewertung	klinische Bewertung	
	RR + EKG	RR-Messung bei jeder klinischen Untersuchung	ggf. RR-Kontrolle zu Hause
	NP	Carfilzomib oder Bortezomib ^a : ggf. Messung des NP bei jedem Zyklus (1. - 6. Zyklus)	
	TTE	Carfilzomib: ggf. TTE alle 3 Zyklen	
kardialer AL- Amyloidose	klinische Bewertung	klinische Bewertung	
	RR + EKG	RR-Messung bei jeder klinischen Untersuchung	ggf. RR-Kontrolle zu Hause
	NP + cTn ^b	NP + cTn: alle 3 – 6 Monate ^b	
	TTE + CMR	ggf. TTE: alle 3 Zyklen	

AL-Amyloidose - Amyloid-Leichtketten-Amyloidose; cTn - kardiales Troponin; HF - Herzinsuffizienz; LMWH - niedermolekulare Heparine; MM - Multiples Myelom; NP - natriuretische Peptide; RR - Blutdruck; TTE - transthorakales Echokardiogramm

^aalle 2 Monate bei Patient*innen, die mit oralem Ixazomib behandelt werden.

^babhängig vom Schweregrad der HF und der Behandlung

modifiziert nach ESC Guidelines on cardio-oncology 2022 [\[2766\]](#)

14.5.2.8 Kardiales Monitoring bei „rapidly accelerated fibrosarcoma“ (RAF) and „mitogen-activated extracellular signal-regulated“ (MEK)-Kinaseinhibitoren

Zu den möglichen kardiovaskulären Risiken siehe [Kapitel 14.1.1.6](#).

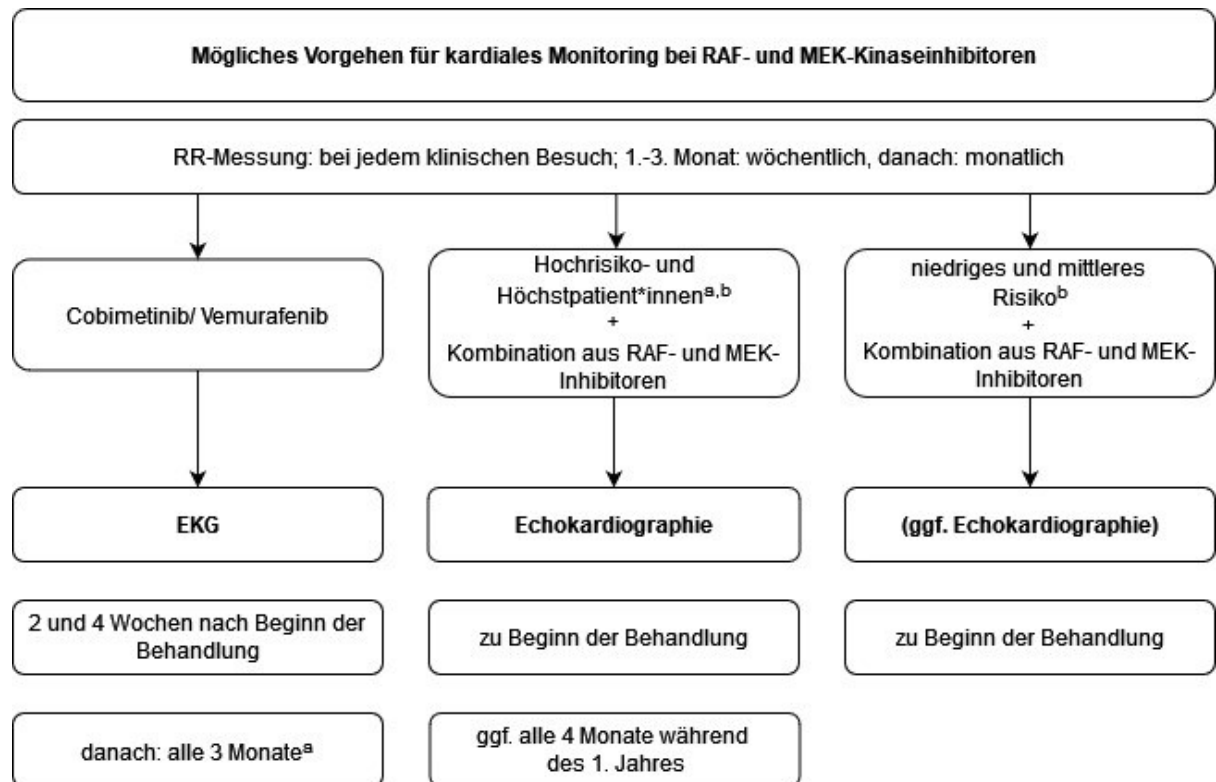


Abbildung 21: Mögliches Vorgehen für kardiales Monitoring bei RAF- and MEK-Kinaseinhibitoren

EKG - Elektrokardiogramm; MEK - Mitogen-aktivierte extrazelluläre Signalregulierte Kinase; RAF - Raf-Protein (rapidly accelerated fibrosarcoma); RR - Blutdruck

^abei jeder Dosissteigerung: ggf. EKG und eine erneute Überwachung

^bz.B. HFA-ICOS-Risikoscore

modifiziert nach ESC Guidelines on cardio-oncology 2022 [\[2766\]](#)

14.5.2.9 Kardiales Monitoring Immuncheckpoint-Inhibitor-basierten Schemata siehe [Kapitel 13.10](#)

14.5.2.10 Kardiales Monitoring bei Androgendeprivationstherapien bei Prostatakrebs Zu den möglichen kardiovaskulären Risiken siehe [Kapitel 14.1.1.11](#).

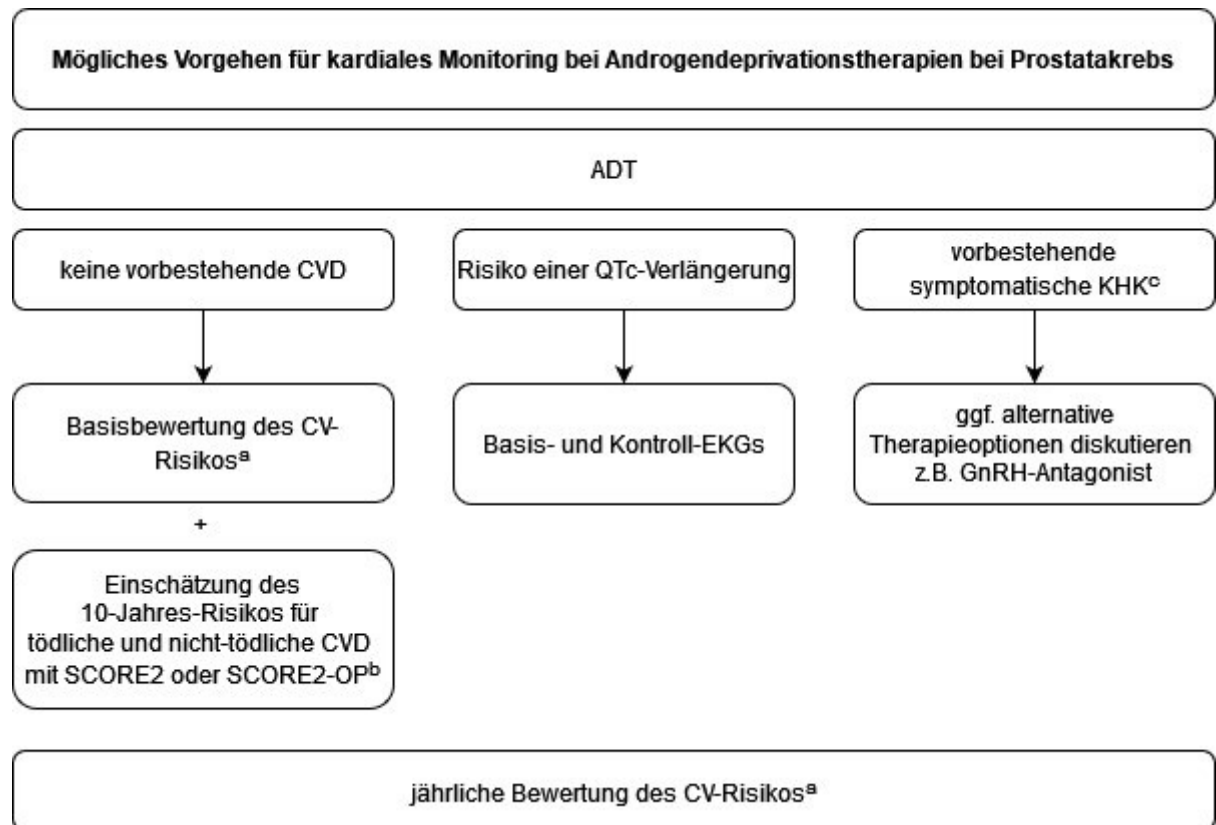


Abbildung 22: Mögliches Vorgehen für kardiales Monitoring bei Androgendeprivationstherapien bei Prostatakrebs

ACS - akutes Koronarsyndrom; ADT - Androgendeprivationstherapie; KHK - koronare Herzkrankheit; CCS - chronisches Koronarsyndrom; CV - kardiovaskulär; CVD - kardiovaskuläre Erkrankung; EKG - Elektrokardiogramm; GnRH - Gonadotropin-Releasing-Hormon; HbA1c - glykiertes Hämoglobin; QTc - frequenzkorrigiertes QT-Intervall; RR - Blutdruck; SCORE2 - systematische Koronarrisikoeinschätzung 2; SCORE2-OP - systematische Koronarrisikoeinschätzung 2 — ältere Personen.

^aRR, Lipide, Nüchtern glukose, HbA1c, EKG und Patient*innenaufklärung über einen gesunden Lebensstil und die Kontrolle von Risikofaktoren

^bSCORE2 (< 70 Jahre) oder SCORE2-OP (≥ 70 Jahre) CV-Risikostratifizierung: < 50 Jahre: geringes Risiko < 2,5 %, mäßiges Risiko 2,5 bis < 7,5 %, hohes Risiko ≥ 7,5 %; 50–69 Jahre: geringes Risiko < 5 %, mäßiges Risiko 5 bis < 10 %, hohes Risiko ≥ 10 %; ≥ 70 Jahre: geringes Risiko < 7,5 %, mittleres Risiko 7,5 bis < 15 %, hohes Risiko ≥ 15 %.

^cCCS und ACS

modifiziert nach ESC Guidelines on cardio-oncology 2022 [\[2766\]](#)

14.5.2.11 Kardiales Monitoring bei „cyclin-dependent kinase 4/6 Inhibitoren“-basierten Schemata

Zu den möglichen kardiovaskulären Risiken siehe [Kapitel 14.1.1.10](#).

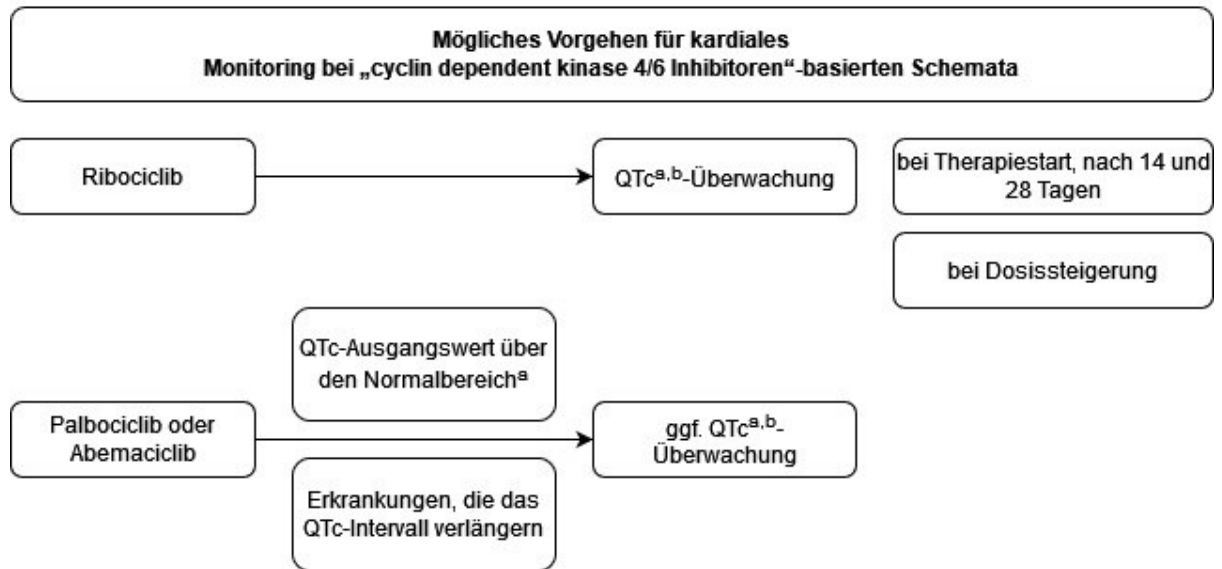


Abbildung 23: Mögliches Vorgehen für kardiales Monitoring bei CDK4/6-Inhibitoren-basierten Schemata

QTc - frequenzkorrigiertes QT-Intervall; QTcF - frequenzkorrigiertes QT-Intervall unter Verwendung der Fridericia-Korrektur.

^aQT-Intervall unter Verwendung der Fridericia-Korrektur ($QTcF = QT/3\sqrt{RR}$); Die obere 99 %-Grenze des Normalwerts für QTc-Werte in der Allgemeinbevölkerung beträgt 450 ms für Männer und 460 ms für Frauen.

^bNach Angaben der EMA: (1) Ribociclib sollte bei einer QTcF > 480 ms unterbrochen werden; (2) wenn sich die QTcF-Verlängerung auf < 481 ms zurückbildet, ist die Behandlung mit derselben Dosis fortzusetzen; (3) bei einer erneuten QTcF ≥ 481 ms ist die Behandlung zu unterbrechen, bis die QTcF auf < 481 ms zurückgeht. Ribociclib ist dann mit der nächstniedrigeren Dosis wieder aufzunehmen.

modifiziert nach ESC Guidelines on cardio-oncology 2022 [\[2766\]](#)

14.5.2.12 Kardiales Monitoring bei „epidermal growth factor receptor inhibitors“- und „anaplastic lymphoma kinase inhibitors“-basierten Schemata

Zu den möglichen kardiovaskulären Risiken siehe [Kapitel 14.1.1.7](#) und [Kapitel 14.1.1.8](#).

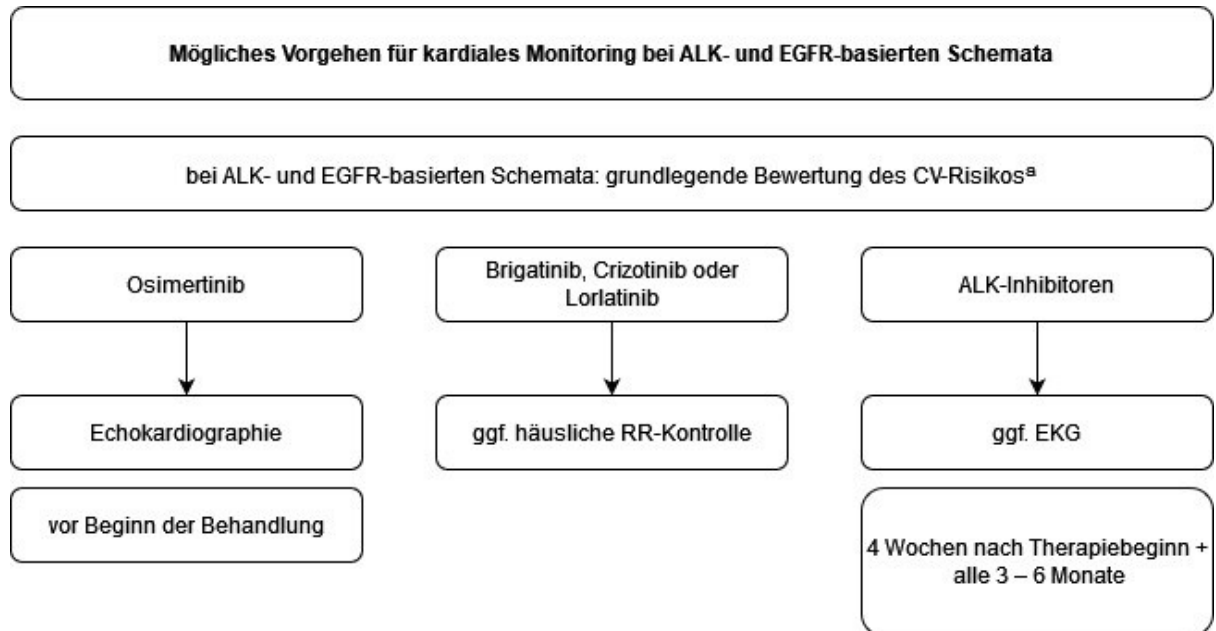


Abbildung 24: Kardiales Monitoring bei EGFRi- und ALKi-basierten Schemata

ALK - anaplastische Lymphom-Kinase; CV-Risiko – kardiovaskuläres Risiko; EKG - Elektrokardiogramm; EGFR - epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HbA1c - glykiertes Hämoglobin; RR - Blutdruck

akörperliche Untersuchung, RR-Messung, EKG, Lipidprofil und HbA1c-Messung.

modifiziert nach ESC Guidelines on cardio-oncology 2022 [\[2766\]](#)

14.5.2.13 Mögliches kardiales Monitoring bei hämatologischen Stammzelltransplantationen

Tabelle 157: Risikofaktoren und kardiovaskuläre Überwachung bei Patient*innen bei geplanter Stammzelltransplantation

Risikogruppe	Diagnostik	Ablauf			
		vor HSZT	3 M n. HSZT	12 M n. HSZT	> 12 M n. HSZT
geringes Risiko	CV-Beurteilung ^a	++	++	++	++
	EKG	++	++	++	++
	TTE	++	wenn zu einem Zeitpunkt neue kardiale Symptome auftreten		
	--	+	wenn zu einem Zeitpunkt neue kardiale Symptome auftreten		
hohes Risiko ·allogene HSZT ·vorbestehende CVD ·mehrere unkontrollierte ·CVRF ·Krebsbehandlung in der Vorgeschichte ·Konditionierungsschemata ·GVHD	CV-Beurteilung ^a	++	++	++	++
	EKG	++	++	++	++
	TTE	++	++	++	bei ausgewählten Patient*innen
	NP	B+	++	++	++
	CPET	bei ausgewählten Patient*innen			

CPET - Cardio Pulmonary Exercise Testing; CV – kardiovaskulär; CVD - Cardiovascular Diseases; CVRF - kardiovaskuläre Risikofaktoren; EKG - Elektrokardiogramm; GVHD - Graft-versus-Host-Erkrankung; HSZT - hämatopoetische Stammzelltransplantation; M - Monate; NP - natriuretische Peptide; TTE - transthorakale Echokardiographie

^akörperliche Untersuchung, RR-Messung, Lipidprofil und HbA1c-Messung

++ - hohe Relevanz; + - mittlere Relevanz; (+) - optional

modifiziert nach ESC Guidelines on cardio-oncology 2022 [\[2766\]](#)

14.6 Therapie der Krebsterapie-induzierten kardialen Dysfunktion (CTRCD)

14.6.1 Allgemeine Therapieempfehlungen

14.18	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei der Entscheidung über eine Behandlung der Krebsterapie-induzierten kardialen Dysfunktion (CTRCD) sollten die Symptome der Krebserkrankung, die kardiovaskulären Symptome, die Prognose der Krebserkrankung, die aktuelle Tumorthherapie inklusive alternativer Behandlungsansätze, mögliche unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen, Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und der Patient*innenwunsch berücksichtigt werden. Sie sollte im interdisziplinären Team erfolgen.	
	Starker Konsens	

14.19	Konsensbasiertes Statement	neu 2025
EK	Bei Patient*innen, die während einer Tumorthherapie eine symptomatische Krebsterapie-induzierten kardialen Dysfunktion (CTRCD) oder eine moderate oder hochgradige asymptomatische CTRCD entwickeln, soll eine leitliniengestützte Therapie der Herzinsuffizienz erfolgen.	
	Starker Konsens	

14.20	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad 0	Die Therapie der Herzinsuffizienz bei Patient*innen mit milder asymptomatischer Krebsterapie-induzierten kardialen Dysfunktion (CTRCD) kann mit Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (ACE-I), Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARB) und/ oder Betablockern (BB) erfolgen, unter Fortführung der medikamentösen Tumorthherapie.	
Level of Evidence 2	[2880]	
	Starker Konsens	

Kommt es unter der medikamentösen Tumorthherapie zu akuten oder subakuten kardiovaskulären Komplikationen, ist eine Behandlung durch ein interdisziplinäres Team empfehlenswert [\[2797\]](#). Bei der Entscheidung über eine dezidierte Behandlung (z. B. Medikamente, Devices) müssen eine Reihe von Faktoren berücksichtigt werden. Darunter zählen die Symptome der Krebserkrankung, die kardiovaskulären

Symptome, die Prognose der Krebserkrankung, die aktuelle Tumorthherapie inklusive alternativer Behandlungsansätze, mögliche unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen, Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und der Patient*innenwunsch. Ebenfalls ist eine Überweisung an eine spezialisierte Onko-Kardiologie für Krebspatient*innen, die sich unter oder nach der Therapie mit einer neu aufgetretenen Krebstherapie-assoziierten kardiovaskulären Toxizität präsentieren, sinnvoll.

Im Folgenden werden beispielhaft die Vorgehensweise bei Anthrazyklin- und HER2-induzierter CTRCD beschrieben.

14.6.2 **Krebstherapie-induzierte kardiale Dysfunktion durch Anthrazykline**

Eine CTRCD während einer Anthrazyklin-Therapie kann sich entweder klinisch präsentieren oder bei asymptomatischen Patient*innen im Rahmen einer Kontrolluntersuchung festgestellt werden [2798]. Die Diagnose einer asymptomatischen Anthrazyklin-bedingten kardialen Dysfunktion umfasst neu aufgetretene LVEF-Reduktion in der kardialen Bildgebung, Reduktion des GLS und/oder eine neu aufgetretene Erhöhung der kardialen Biomarker.

14.21	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei Vorliegen einer Anthrazyklin-Therapie-induzierten kardialen Dysfunktion sollte sich die Therapie an dem Algorithmus in Abbildung 25 orientieren.	
	Starker Konsens	

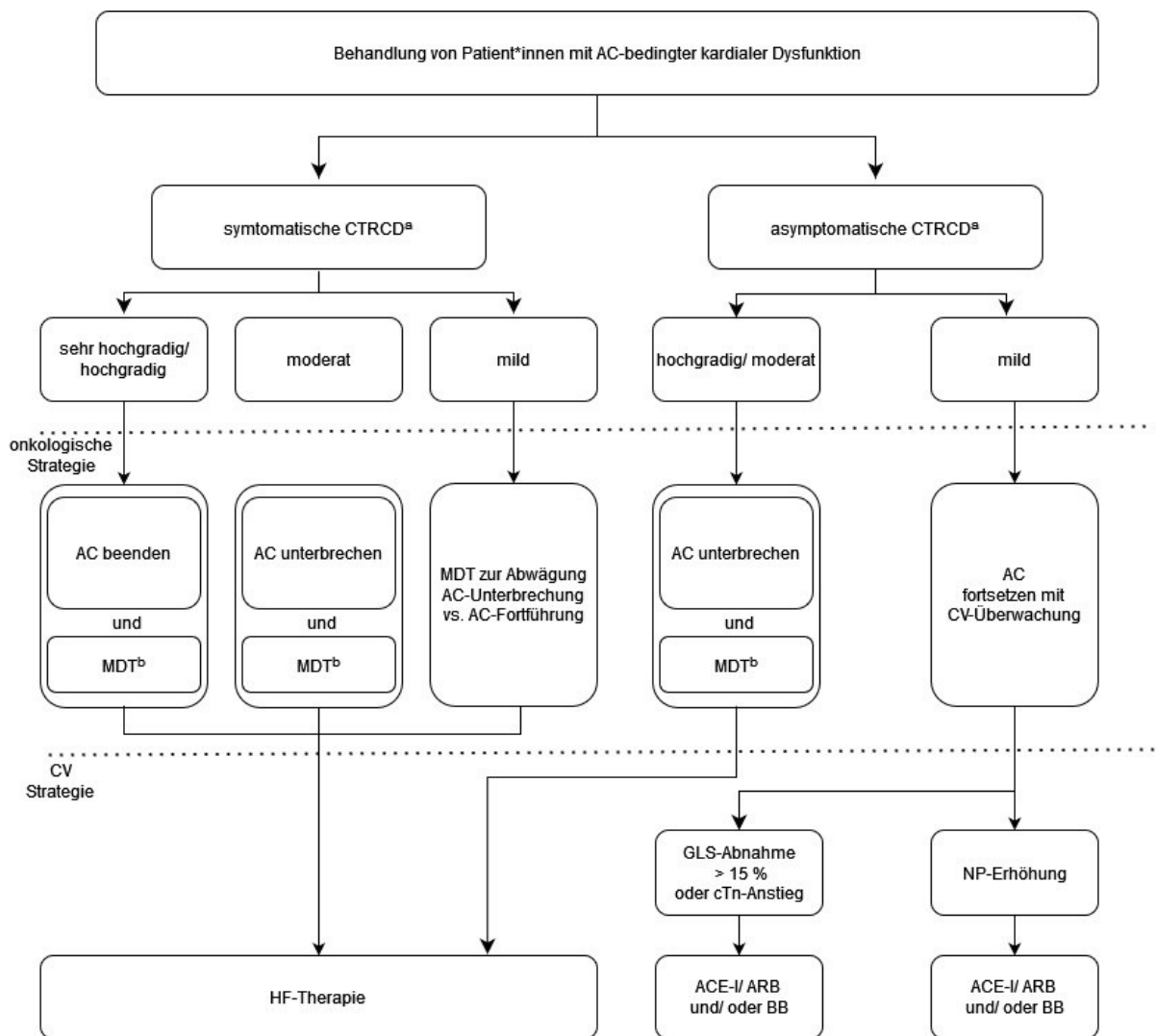


Abbildung 25: Mögliches Vorgehen bei Auftreten einer Anthrazyklin-assoziierten kardialen Dysfunktion (Lyon, López-Fernández et al. 2022)

AC - Anthrazyklin-Chemotherapie, ACE-I - Angiotensin-konvertierendes Enzym Inhibitoren, ARB - Angiotensin-Rezeptor-Blocker, BB - Betablocker, cTn - kardiales Troponin, CTRCD - Tumorthherapie-induzierte kardiale Dysfunktion, CV - kardiovaskulär, GLS - globaler longitudinaler Strain, HF - Herzinsuffizienz (Heart failure), LV - linksventrikulär, LVEF - linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MDT - Multidisziplinäres Team, NP - natriuretisches Peptid.

^aDefinition: siehe [Kapitel 14.4](#)

^bAnthrazyklin-Chemotherapie nach Wiederherstellung der LV-Funktion mit optimaler HF-Therapie ggf. möglich – Diskussion dazu im MDT

Bei **milder, asymptomatischer** CTRCD sind ACE-Hemmer, ARB und/oder Betablocker eine mögliche Therapieoption, unter Fortsetzung der Anthrazyklin-Therapie (siehe [Abbildung 25](#)).

Bei Patient*innen mit einer **moderaten oder hochgradiger asymptomatischen** CTRCD: vorübergehende Unterbrechung der Anthrazyklin-Therapie.

Eine Entscheidung bezüglich Fortführung oder Abbruch der Anthrazyklin-Therapie bei Patient*innen mit einer **milden, symptomatischen** CTRCD wird möglichst im interdisziplinären Team getroffen [\[2766\]](#).

Zudem erfolgt für alle Schweregrade eine leitliniengestützte Therapie der Herzinsuffizienz [\[2801\]](#).

Moderate und hochgradige symptomatische CTRCD:

Nach Erholung der linksventrikulären Funktion unter der Herzinsuffizienz-Therapie bei zwingendem Grund zur Fortsetzung der Anthrazyklin-Therapie sind folgende Strategien zu diskutieren:

1. Reduktion der Anthrazyklin-Dosis
2. Umstellung auf ein liposomales Anthrazyklin
3. Vorbehandlung mit Dexrazoxan vor jedem weiteren Therapiezyklus mit Anthrazyklinen [\[2881\]](#); siehe [Leitlinie Mammakarzinom](#)

Die Wiederaufnahme der anthrazyklinhaltige Chemotherapie trotz CTRCD erfordert eine engmaschige Kontrolle der kardialen Funktion alle 1 - 2 Zyklen und ist auch bei Patient*innen mit **milder asymptomatischer** CTRCD unter fortgesetzter Anthrazyklin-Therapie, indiziert.

14.6.3 Chemotherapie-induzierte kardiale Dysfunktion durch human epidermal receptor-2-targeted (HER2)

Die Diagnose einer CTRCD im Zusammenhang mit einer HER2-Therapie wird anhand einer Kombination aus neu aufgetretenen kardiovaskulären Symptomen, Bildgebung und erhöhten Biomarkern gestellt. Die Patient*innen können eine symptomatische oder asymptomatische CTRCD aufweisen.

Bei Vorliegen einer HER2-Therapie-induzierten kardiovaskulären Dysfunktion orientiert sich die Therapie an dem Algorithmus in [Abbildung 26](#).

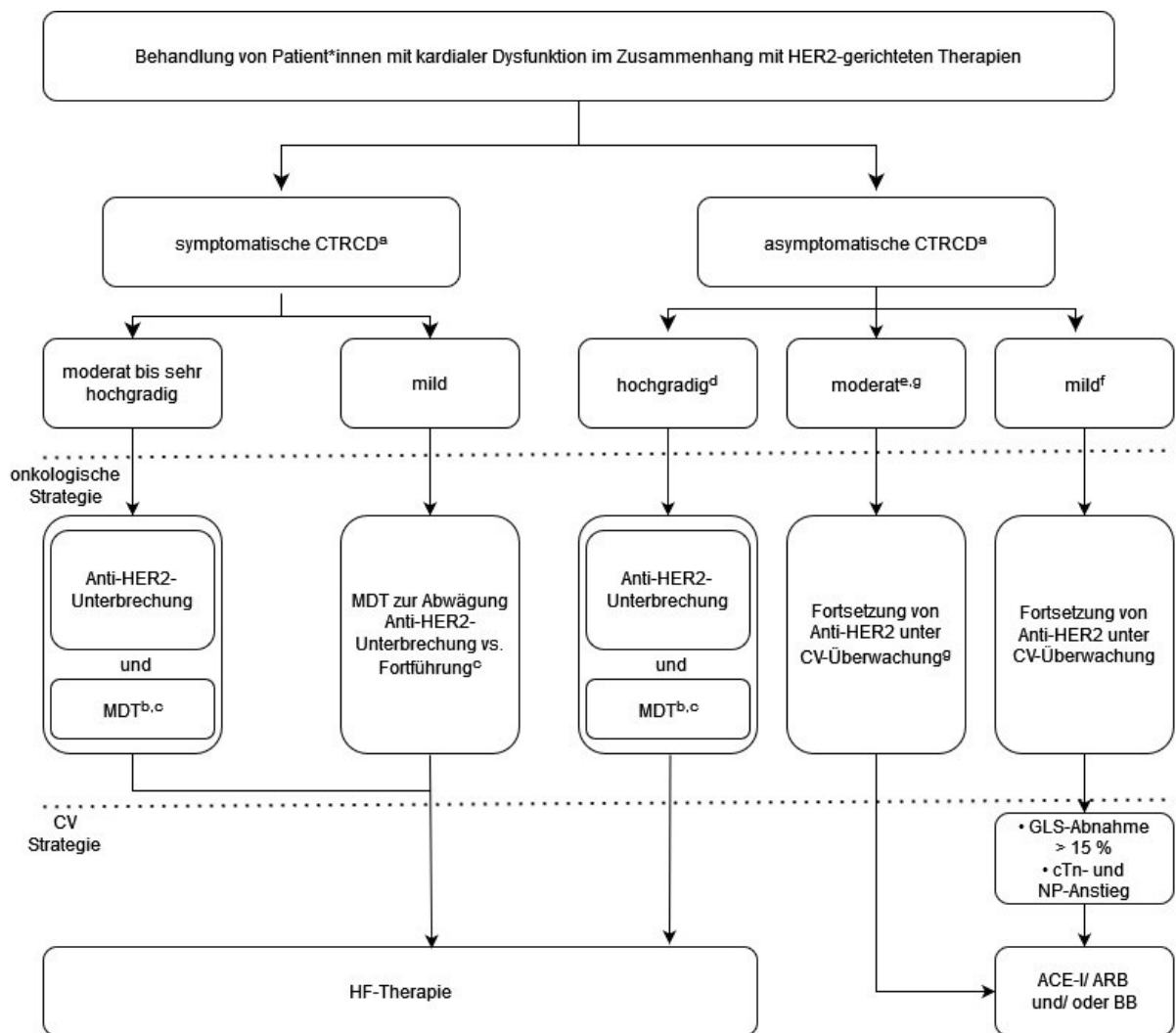


Abbildung 26: Behandlung der humanen epidermalen Rezeptor-2-gerichteten therapiebedingten Herzfunktionsstörung (Lyon, López-Fernández et al. 2022)

ACE-I - Angiotensin-konvertierendes Enzym Inhibitoren, ARB - Angiotensin-Rezeptor-Blocker, BB - Betablocker, cTn - kardiales Troponin, CTRCD - tumortherapie-spezifische kardiale Dysfunktion, CV - kardiovaskulär, GLS - Globaler longitudinaler Strain, HER2 - menschlicher epidermaler Rezeptor 2, HF - Herzinsuffizienz (Heart failure), LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MDT - Multidisziplinäres Team, NP - natriuretisches Peptid

^aDefinition: siehe [Kapitel 14.4](#)

^bbei Patient*innen, bei denen die HER2-gerichtete Therapie unterbrochen wurde, deren Anzeichen und Symptome der Herzinsuffizienz nicht abklingen und/oder die LVEF < 40 % bleibt: Wiederaufnahme der HER2-gerichteten Therapie bei fehlenden Therapieoptionen.

^cbei Patient*innen, bei denen die HER2-gerichtete Therapie unterbrochen wurde und die wieder eine LVEF ≥ 40 % erreicht haben und jetzt asymptomatisch sind: erwägen der Wiederaufnahme der HER2-gerichteten Therapie, unterstützt durch eine HF-Therapie, Echokardiographie und Beurteilung der kardialen Biomarker alle zwei Zyklen für die ersten vier Zyklen nach dem Neustart

^dPatient*innen mit einer **asymptomatischen hochgradigen CTRCD**: vorübergehende Unterbrechung der zielgerichteten HER2-Therapie und Beginn einer Herzinsuffizienz-Therapie

*Patient*innen mit **asymptomatischer moderater CTRCD** (LVEF 40 - 49 %): Fortführung der HER2-Therapie; kardioprotektive Therapie mit ACE-Hemmern/ARB und Betablockern in Kombination mit engmaschiger klinischer Kontrolle

^fbei Patient*innen mit **asymptomatischen milden CTRCD** (LVEF ≥ 50 %) mit einer signifikanten neu aufgetretenen GLS-Reduktion und/ oder einem Anstieg kardialer Biomarkern: Fortsetzung der zielgerichteten Therapie mit HER2 mit gleichzeitiger kardioprotektiver Therapie (ACE-Hemmern/ ARB und/oder Betablockern)

^gbei allen Patient*innen mit **CTRCD und fortgesetzter HER2-Therapie**: regelmäßige kardiale Kontrolluntersuchungen mittels einer Bildgebung und kardialer Serum-Biomarkern

14.7 Kardiologische Nachsorge im ersten Jahr nach Abschluss der kardiotoxischen Tumorthherapie

Am Ende der kardiotoxischen, medikamentösen Therapie erfolgt erneut eine Risikostratifizierung, um Patient*innen mit hohem Risiko für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung zu identifizieren, siehe [Tabelle 158](#).

Tabelle 158: Hochrisiko-Patient*innen für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen

Patient*innen mit einem hohen bis sehr hohen Risiko für eine kardiovaskuläre Toxizität gemäß der Risikobewertung der *European Heart Failure Association – International Cardio-Oncology Society* (HFA-ICOS) [\[2766\]](#).

kardiotoxische Tumorthherapie mit hohem Risiko für langfristige kardiovaskuläre Komplikationen (z.B. Doxorubicin^a ≥ 250 mg/m², oder die Kombination aus Doxorubicin^a ≥ 100 mg/m² und Bestrahlung mit 5 – 15 Gy mittlerer Herzdosis) [\[2882\]](#)

Patient*innen mit moderater oder hochgradiger Tumorthherapie-assoziiierter kardiovaskulärer Toxizität während der Tumorthherapie, Immuncheckpoint-induzierter Myokarditis, kardialen Arrhythmien oder schwerer vaskulärer Toxizität (akutes Koronarsyndrom, Apoplex, periphere vaskuläre Erkrankungen) [\[2883\]](#)

Patient*innen mit neuen kardiovaskulären Symptomen, Abnormalitäten in der Echokardiographie und/oder kardialer Serum-Biomarker im Ende der Behandlung [\[2883\]](#)

Abkürzungen: Gy, Gray

^aoder Doxorubicin-Äquivalent

modifiziert nach ESC Guidelines on cardio-oncology 2022 [\[2766\]](#),

14.7.1 Nachsorge bei asymptomatischen Patient*innen mit normaler Herzfunktion

14.22	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei asymptomatischen Hochrisikopatient*innen (gemäß HFA-ICOS-Risikostratifizierung, Kapitel 14.3.1 Basis-Diagnostik) sollte die Durchführung einer Echokardiographie sowie die Bestimmung der kardialen Serumbiomarker drei und 12 Monate nach Beendigung der Tumorthherapie erfolgen.	
Level of Evidence 2	[2812] , [2884] , [2883] , [2885] , [2813] , [2842] , [2844]	
	Starker Konsens	

14.23	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2025
Empfehlungsgrad B	Bei asymptomatischen Patient*innen mit niedrigem und mäßigem Risiko (gemäß HFA-ICOS-Risikostratifizierung, Kapitel 14.3.1 Basis-Diagnostik) sollte eine Echokardiographie und die Bestimmung der kardialen Serum-Biomarker innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Behandlung erfolgen.	
Level of Evidence 3	[2766] , [2812] , [2883] , [2885] , [2813] , [2842] , [2844]	
	Starker Konsens	

14.24	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Tumorpatient*innen sollen bezüglich eines gesunden Lebensstils informiert und beraten und über frühe Anzeichen und Symptome einer kardiovaskulären Erkrankung aufgeklärt werden.	
	Starker Konsens	

Informationen und Unterstützung zur Durchführung eines gesunden Lebensstils, inklusive optimaler Blutdruckkontrolle, Einstellung eines Diabetes mellitus, Kontrolle der Cholesterinwerte, Gewichtsabnahme und regelmäßige körperliche Aktivität sind Bestandteil der Nachsorge nach Abschluss der Tumorthherapie.

Bei Patient*innen mit neu aufgetretenen kardialen Symptomen oder neu aufgetretenen, asymptomatischen Auffälligkeiten in der Echokardiographie oder den kardialen Serumbiomarkern in der Abschlussuntersuchung nach Beendigung der onkologischen Therapie folgt eine weitere kardiologische Abklärung und Diagnostik

[2766], [2801]. Eine gezielte, kardiale Rehabilitation ist bei Tumorpatient*innen mit hohem kardiovaskulären Risiko zu erwägen [2766], [2886], [2887].

14.7.2 Nachsorge und weiteres Vorgehen bei Patient*innen mit linksventrikulärer Dysfunktion oder Herzinsuffizienz

Patient*innen mit linksventrikulärer Dysfunktion, erhöhten kardialen Biomarkern oder neuen kardiovaskulären Symptomen in der Risikobewertung nach Beendigung der Tumorthherapie benötigen eine kardiovaskuläre Langzeitbetreuung.

Der Zeitpunkt der ersten kardiologischen Vorstellung nach Ende der Chemotherapie ist abhängig von der initialen kardiovaskulären Risikoevaluation, der Art der Krebstherapie und davon, ob die CTRCVT bereits während der Therapie aufgetreten ist.

14.25	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei Patient*innen, die neue kardiale Symptome oder neue asymptomatische echokardiographische Veränderungen und/ oder einen Anstieg der kardialen Biomarker aufweisen, soll eine kardiologische Vorstellung erfolgen.	
	Starker Konsens	

14.26	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei Patient*innen, die während der Krebstherapie eine Krebstherapie-induzierte kardiovaskulären Dysfunktion (CTRCD) entwickelt und eine Herzinsuffizienztherapie erhalten haben, sollte bei hochgradiger und sehr hochgradiger Form der CTRCD die Herzinsuffizienztherapie fortgeführt werden.	
	Starker Konsens	

14.27	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei Patient*innen, die während der Krebstherapie eine Krebstherapie-induzierte kardiovaskulären Dysfunktion (CTRCD) entwickelt und eine Herzinsuffizienztherapie erhalten haben, sollte bei milder oder moderater Form der CTRCD ohne Erholung die Herzinsuffizienztherapie fortgeführt werden.	
	Starker Konsens	

14.28	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei Patient*innen, die während der Krebstherapie eine Krebstherapie-induzierte kardiovaskulären Dysfunktion (CTRCD) entwickelt und eine Herzinsuffizienztherapie erhalten haben, sollte bei milder oder moderater Form der CTRCD mit kompletter Erholung nach Entscheidung in einem multidisziplinären Team bei hohem Risiko* die Herzinsuffizienztherapie fortgeführt werden.	
	Starker Konsens	

*hohes Risiko: hohes und sehr hohes Risiko im HFA-ICOS Assessment, Krebstherapien mit hohem Langzeitrisiko für kardiovaskuläre Komplikationen (z.B. Doxorubicin $\geq 250 \text{ mg/m}^2$, RT > 15 Gy MHD, Doxorubicin $\geq 100 \text{ mg/m}^2$ und RT 5-15 Gy MHD, Hochrisiko-HSZT Patient*innen)

14.29	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Bei Patient*innen, die während der Krebstherapie eine Krebstherapie-induzierte kardiovaskulären Dysfunktion (CTRCD) entwickelt und eine Herzinsuffizienztherapie erhalten haben, sollte bei milder oder moderater Form der CTRCD mit kompletter Erholung nach Entscheidung in einem multidisziplinären Team bei geringem Risiko** ein Weaning der Herzinsuffizienztherapie in Betracht gezogen werden.	

**geringes Risiko: geringes bis mäßiges kardiovaskuläres Toxizitätsrisiko in der HFA-ICOS-Risikobewertung, keine vorbestehenden Indikationen für kardiovaskuläre Medikation, Krebsbehandlung, die im Allgemeinen mit reversibler Myokardschädigung verbunden ist, asymptomatische milde CTRCD, frühe Erholung der Herzfunktion (3 – 6 Monate) unter HF-Therapie, keine Familiengeschichte von Kardiomyopathie.

14.30	Konsensbasierte Empfehlung	neu 2025
EK	Patient*innen, die aufgrund einer Krebstherapie-assoziierten kardiovaskulären Toxizität (CTRCVT) bereits eine kardiovaskuläre Therapie erhalten, sollen nach drei, sechs und 12 Monate eine klinische Untersuchung inklusive transthorakaler Echokardiographie (TTE), Elektrokardiogramm (EKG) und kardialen Biomarkern erhalten.	
	Starker Konsens	

Am Ende einer kardiotoxischen Chemotherapie steht eine Überprüfung der kardioprotektiven Medikamente, die während der Krebstherapie zur Behandlung von CTRCD eingeleitet wurden.

Eine weitere Beurteilung der Herzfunktion mittels TTE und kardialen Serum-Biomarkern wird dann nach dem Absetzen von CV-Medikamenten bei Patient*innen mit vorherigem CTRCD angeraten, um sicherzustellen, dass die Herzfunktion normal bleibt.

Bei Patient*innen, die am Ende ihrer Therapie keine normale LV-Funktion wiedererlangt haben oder die eine **moderate oder hochgradige (a)symptomatische** CTRCD haben, wird aufgrund der hohen Rezidivrate der Herzinsuffizienz eine kardiovaskuläre Langzeitmedikation fortgeführt. Die Therapie einer Herzinsuffizienz nach Ende einer kardiotoxischen Chemotherapie erfolgt gemäß der Herzinsuffizienz-Leitlinien der ESC erfolgen [\[2888\]](#), [\[2889\]](#).

Neben der kardialen Situation ist das im Rahmen der Behandlung der Krebserkrankung erreichbare Therapieziel relevant, um über Art und Umfang der Nachsorge zu entscheiden. Ist zum Zeitpunkt des Endes der kardiotoxischen Chemotherapie die Krebserkrankung weiterhin vorhanden, ggf. progredient, so steht die symptomatische Therapie im Vordergrund.

14.8 Langzeit-Follow-up von Tumorpatient*innen

14.8.1 Nachsorge von Erwachsenen nach Therapie einer malignen Erkrankung in der Kindheit

Die Überlebensrate von Kindern und Jugendlichen mit Tumorerkrankungen hat in den letzten Jahren erheblich zugenommen, mit einer aktuellen 5-Jahres-Überlebensrate über 80 % [\[2890\]](#). Mit der zunehmenden Rate an Langzeitüberlebenden steigt jedoch auch die Rate an Therapie-assoziierten kardiotoxischen Nebenwirkungen [\[2891\]](#), [\[2892\]](#). Insbesondere eine Behandlung mit Anthrazyklinen, Mitoxantron und eine thorakale Bestrahlung können je nach Art der Behandlung eine kardiovaskuläre Dysfunktion, valvuläre Erkrankungen, koronare Herzerkrankung, Arrhythmien, autonome Dysfunktion, Perikarderkrankungen und vorzeitige, kardiovaskuläre Sterblichkeit bedingen [\[2891\]](#), [\[2892\]](#), [\[2893\]](#). Eine Chemotherapie-induzierte kardiovaskuläre Dysfunktion ist eine relevante Spätfolge bei Langzeit-Überlebenden nach Tumorthherapie in der Kindheit und trägt einen wesentlichen Teil zur Morbidität und Mortalität dieser Patient*innen bei [\[2844\]](#), [\[2893\]](#).

Zur Einschätzung des individuellen Risikos gehört eine Risikostratifizierung auf der Grundlage der kumulativen Anthrazyklin-Dosis und der mittleren Herzdosis ([Tabelle 159](#)) [\[2894\]](#). Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer Kardiotoxizität zählen hohe Kumulativ- und Einzeldosen, kardiale Vorerkrankungen, zusätzliche Bestrahlung und ein junges Alter der Patient*innen [\[2764\]](#).

Neben einer jährlichen Überprüfung der kardiovaskulären Risikofaktoren und eine Aufklärung über eine gesunde Lebensweise werden, abhängig vom individuellen Risiko kardiologischer Folge-Untersuchungen mittels transthorakaler Echokardiographie empfohlen, siehe [Tabelle 159](#).

Tabelle 159: Risikostratifizierung von Erwachsenen nach Therapie einer malignen Erkrankung in Kinder- und Jugendalter

Risikokategorie	mittlere Herzdosis (Gy) ^a	kumulative Doxorubicin-Dosis ^b (mg/m ²)	Kombinationstherapie		Diagnostik
			mittlere Herzdosis (Gy) ^a	kumulative Doxorubicin-Dosis ^b (mg/m ²)	
sehr hohes Risiko	> 25 ^c	≥ 400	> 15 ^c	≥ 100	alle 2 Jahre
hohes Risiko	> 15 - 25 ^c	250 - 399	5 - 15 ^d	≥ 100	alle 2 Jahre
mäßiges Risiko	5 - 15 ^d	100 - 249	< 5 ^e	≥ 100	alle 5 Jahre
geringes Risiko	< 5 ^e	< 100			bei auftretenden Symptomen

Abkürzungen: Gy, Gray

^aRT-Risikokategorisierung auf der Grundlage der MHD

^boder Doxorubicin-Äquivalent

^coder Radiotherapie mit ≥ 35 Gy mit Exposition des Herzens, wenn die mittlere Herzdosis nicht verfügbar ist.

^doder Radiotherapie mit 15 – 34 Gy mit Exposition des Herzens, wenn die mittlere Herzdosis nicht verfügbar ist.

^eoder Radiotherapie mit >15 Gy mit Exposition des Herzens, wenn die mittlere Herzdosis nicht verfügbar ist.

modifiziert nach ESC Guidelines on cardio-oncology 2022 [\[2766\]](#)

Bei Tumor-Überlebenden mit einem hohen Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen sind 2-jährliche kardiologische Kontrollen, für Tumor-Überlebende mit einem mäßigen Risiko Kontrollen alle fünf Jahre anzustreben [\[2766\]](#), [\[2838\]](#).

Eine kardiologische Vorstellung wird zudem bei weiblichen Langzeit-Überlebenden einer Tumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter vor geplanter Schwangerschaft oder im ersten Trimester empfohlen, da es Hinweise darauf gibt, dass bei diesen Patientinnen das Risiko einer peripartalen Kardiomyopathie erhöht ist [\[2766\]](#), [\[2895\]](#).

14.8.2 Kardiologische Nachsorge nach Therapie von Tumorerkrankungen im Erwachsenenalter

Die Nachsorge von Langzeit-Überlebenden nach Tumorthherapie ist komplex und Mittelpunkt eines wachsenden Forschungsgebietes [2764], [2896]. Kardiotoxische Nebenwirkungen von Tumorthapien können sich nicht nur auf den körperlichen und psychosozialen Gesundheitszustand auswirken, sondern auch eine reduzierte Lebenserwartung und Lebensqualität der Tumor-Überlebenden bedingen [2897], [2898], [2899], [2900]. Bei manchen soliden Tumorerkrankungen und Lymphomen ist das Risiko einer tödlichen Herzerkrankung doppelt so hoch wie in der allgemeinen Bevölkerung [2897], [2898], [2899], [2900], [2901]. Eine onko-kardiologische Mitbetreuung dieser Patient*innen dient der Verhinderung oder Reduktion von kardiovaskulären Folgen der Tumorthherapie.

Eine kardiovaskuläre Risikobewertung am Ende der Therapie identifiziert die Tumor-Überlebenden, die eine langfristige, kardiologische Nachsorge, über die ersten 12 Monate hinaus, benötigen [2766]. Asymptomatische Tumor-Überlebende, die am Ende der kardiotoxischen Therapie neue oder anhaltende Anomalien in der kardiologischen Untersuchungen aufweisen, weisen ein deutlich erhöhtes Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse auf und benötigen eine Langzeit-Überwachung [2766]. Insbesondere eine Therapie mit Anthrazyklinen oder eine Bestrahlung des Thorax sind mit einem erhöhten Risiko für Therapie-bedingte Kardiotoxizität assoziiert [2902].

Bei Patient*innen, die eine potenziell kardiotoxische medikamentöse Therapie oder Bestrahlung erhalten haben, wäre eine jährliche Risikoerfassung zur Optimierung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Etablierung eines gesunden Lebensstils sowie eine Evaluation kardialer Symptome wünschenswert [1187], [2766], [2903]. Hierzu gehören Kontrollen der Blutdruckwerte und des HbA1cs, Gewichtsreduktion und Nikotinverzicht. Zur jährlichen kardiovaskulären Risikoerfassung zählen körperliche Untersuchung, Elektrokardiogramm und Messung des natriuretischen Peptids [2766], [2764].

Abhängig von der erhaltenden Tumorthherapie gilt es fünf Jahre nach Beendigung der Therapie eine Einordnung in verschiedene Risikokategorien vorzunehmen, um das Langzeit-Follow-up zu organisieren (Tabelle 160).

Tabelle 160: Risikostratifizierung zur Nachsorge asymptomatischer Langzeit-Überlebender nach Tumorerkrankung im Erwachsenenalter

Risikokategorie	Patient*innencharakteristiken	Monitoring	
sehr hohes Risiko	sehr hohes kardiovaskuläres Risiko vor Beginn der Chemotherapie kumulative Doxorubicin-Dosis ^a $\geq 400 \text{ mg/m}^2$	jährliche Erfassung, Aufklärung und Optimierung der kardiovaskulären Risikofaktoren	TTE nach dem 1., 3. und 5. Jahr nach Beendigung der kardiotoxischen Therapie, anschließend alle 5 Jahre
hohes Risiko*	hohes kardiovaskuläres Risiko vor Beginn der Chemotherapie	kardiologische Überweisung bei	

Risikokategorie	Patient*innencharakteristiken	Monitoring	
	kumulative Doxorubicin-Dosis ^a 250 – 399 mg/m ² hochrisiko- Stammzelltransplantation	neuen kardiovaskulären Symptomen	
mäßiges Risiko	mäßiges kardiovaskuläres Risiko vor Beginn der Chemotherapie kumulative Doxorubicin-Dosis ^a 100 – 249 mg/m ²		TTE alle 5 Jahre
geringes Risiko	mäßiges kardiovaskuläres Risiko vor Beginn der Chemotherapie und normale Abschlussuntersuchung nach Beendigung der Chemotherapie Doxorubicin ^a < 100 mg/m ²		
^a oder Doxorubicin-Äquivalent modifiziert nach ESC Guidelines on cardio-oncology 2022 [2766] ,			

*Ein besonderes Augenmerk gilt Patient*innen, die ein spätes, hohes Risiko für Chemotherapie-assoziierte kardiovaskuläre Toxizität aufweisen (z. B. junge Erwachsene mit Hodgkin-Lymphom oder -Sarkome, die eine hohe kumulative Anthrazyklin-Gesamtdosis erhalten haben). Hier besteht nach abgeschlossener onkologischer Nachsorge ein zunehmendes Risiko für kardiovaskuläre Dysfunktion [\[2904\]](#), [\[2905\]](#), daher ab dem 5. Jahr nach Beendigung der kardiotoxischen Chemotherapie jährliche kardiovaskuläre Beurteilung mit klinischer Untersuchung, EKG und Messung des natriuretischen Peptids, sowie zudem alle fünf Jahre die Durchführung einer transthorakalen Echokardiographie sowie ggf. nicht-invasives Screening auf eine koronare Herzerkrankung und Erkrankungen der Karotiden [\[2766\]](#), [\[2906\]](#).

15 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	28
Tabelle 2: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder	33
Tabelle 3: Abkürzungsverzeichnis	37
Tabelle 4: Schema der Evidenzgraduierung (Oxford 2011)	57
Tabelle 5: Schema der Empfehlungsgraduierung	59
Tabelle 6: Erläuterung zur Konsensstärke	59
Tabelle 7: Diagnostik bei Anämie	65
Tabelle 8: Empfehlungen zur Transfusion von Erythrozyten bei akuten Anämien aus den Querschnittsleitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten 2020 (modifiziert) ...	78
Tabelle 9: Transfusionstrigger für Erythrozytenkonzentrate mit liberaler und restriktiver Strategie - eine Übersicht über die entsprechenden Grenzwerte in einer Serie von Studien	81
Tabelle 10: Individuelle Risikofaktoren in den internationalen Leitlinien	93
Tabelle 11: Zusammenfassung der prophylaktischen G-CSF-Gabe: S3-Leitlinie im Vergleich zu EORTC-Leitlinie	103
Tabelle 12: Inzidenz der Neutropenie unter Therapie mit verschiedenen CDK4/6-Inhibitoren	110
Tabelle 13: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 5)	113
Tabelle 14: Differenzialdiagnosen der Ursachen von Übelkeit und Erbrechen	114
Tabelle 15: Faktoren des emetogenen Risikos medikamentöser Tumorthherapie	116
Tabelle 16: Emetogenes Potential parenteraler Tumorthherapie	118
Tabelle 17: Emetogenes Potential oraler Tumorthherapie	120
Tabelle 18: Patient*innenindividuelle Risikofaktoren	123
Tabelle 19: Studienergebnisse NK1-RA bei moderat emetogener Chemotherapie	134
Tabelle 20: 5-HT ₃ -Rezeptorantagonisten	150
Tabelle 21: NK ₁ -Rezeptorantagonisten	151
Tabelle 22: Glukokortikoide - Dexamethason	152
Tabelle 23: Studiendesign, Behandlungs- und Dosierungsschemata	153
Tabelle 24: Übersicht: Reserve- Antiemetika	154
Tabelle 25: Gegenüberstellung der pharmakologischen und klinischen Eigenschaften von Tetrahydrocannabinol (THC) und Cannabidiol (CBD)	158

Tabelle 26: Internationalen Veröffentlichungen Guidelines zu unterschiedlichen Themen der Supportivtherapie bei pädiatrischen Patient*innen	159
Tabelle 27: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 5.0)	161
Tabelle 28: Inzidenz der Diarrhoe bei ausgewählten Chemotherapie-Regimen	164
Tabelle 29: Inzidenz der Diarrhoe ab > 5 % bei zielgerichteten Substanzen (Beispiele)	165
Tabelle 30: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) definierte Aktivitätswerte der Mutationen des DPD-Gens	170
Tabelle 31: Scoring-System Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) basierend auf dem Mutationsstatus des DPD Gens	170
Tabelle 32: Übersicht Substanzen und Medikamente, die nicht zur medikamentösen Prophylaxe der Diarrhoe empfohlen werden und Substanzen, für die keine Empfehlung ausgesprochen werden kann	171
Tabelle 33: Chemotherapieregime mit einem hohen Risiko für das Auftreten einer schweren OM (OM Grad 3/4: $\geq 10\%$)	185
Tabelle 34: Inzidenz der OM durch Chemotherapeutika im Rahmen der HSZT	186
Tabelle 35: Aufstellung der Klassifikationssysteme der oralen Mukositis	189
Tabelle 36: Substanzspezifische Literatur	200
Tabelle 37: Zusammenfassung der Studien zur Kryotherapie in der Prophylaxe und Therapie der oralen Mukositis der MASCC 2019	208
Tabelle 38: Protokolle für die intraoralen Photobiomodulationstherapie zur Prophylaxe der OM	212
Tabelle 39: Substanzspezifische Literatur	214
Tabelle 40: Substanzspezifische Literatur	224
Tabelle 41: Substanzspezifische Literatur	229
Tabelle 42: Zusammenfassung	231
Tabelle 43: Definition des akneiformen Exanthems nach CTCAE v5.0 – November 27, 2017	237
Tabelle 44: Grading des akneiformen Exanthems nach CTCAE v5.0 – November 27, 2017	237
Tabelle 45: Inzidenz des akneiformen Exanthems bei ausgewählten Therapeutika	238
Tabelle 46: Die Behandlungsempfehlungen für papulopustulöses Exanthem nach MASCC	249
Tabelle 47: NCI CTCAE Version 5.0 Alopezie 2017 (deutsche Übersetzung AGSMO)	253
Tabelle 48: Häufigkeit von Alopezie unter ausgewählten onkologischen Therapeutika (Beispiele - ohne Anspruch auf Vollständigkeit)	255
Tabelle 49: Vergleich des Hand-Fuß-Syndroms unter Chemotherapie und Multikinaseinhibitor (MKI)-Therapie	264

Tabelle 50: Schweregradeinteilung des Hand-Fuß-Syndroms	265
Tabelle 51: Häufigkeitsangaben zum Auftreten eines Hand-Fuß-Syndroms unter verschiedenen medikamentösen Tumorthérapien	267
Tabelle 52: Beispiele für topische Glukokortikoide der Klasse 2 und 3	277
Tabelle 53: Nagelveränderung durch systemische Chemotherapien	280
Tabelle 54: Nagelveränderung durch zielgerichtete Therapien	283
Tabelle 55: Therapieoptionen weiterer Nageltoxizitäten	290
Tabelle 56: Definition der Xerosis cutis und des Pruritus (CTCAE v5.0)	291
Tabelle 57: Schweregradeinteilung der Xerosis cutis (CTCAE v5.0)	292
Tabelle 58: Schweregradeinteilung des Pruritus NCI-CTCAE Version 5.0	292
Tabelle 59: Schweregradeinteilung der Xerosis cutis (CTCAE v5.0)	292
Tabelle 60: Inzidenz des Pruritus (Checkpoint-Inhibitoren, siehe Kapitel ICI-Nebenwirkungen)	294
Tabelle 61: Charakteristika von speziellen Arzneimittellexanthemen bzw. exanthematischen Arzneireaktionen im Rahmen der Anwendung von Tumorthérapeutika	303
Tabelle 62: Präventionsstudien zur Ototoxizität ohne Erfolg	328
Tabelle 63: Präventionsstudien (Kinder) mit Natrium Thiosulfat	329
Tabelle 64: Patient*inneninformation: Tinnitus Prävention und Therapie	330
Tabelle 65: Zentrale Neurotoxizität, substanzspezifische Häufigkeiten (Beispiele; kein Anspruch auf Vollständigkeit)	340
Tabelle 66: Clinician Reported Outcome Measurements (CROMs) und Patient Reported (PROMs)	346
Tabelle 67: Art der Diagnostik	348
Tabelle 68: Häufigkeit der Chemotherapie-induzierten Polyneuropathie (CIPN)	350
Tabelle 69: Klinische Charakterisierung der wirkstoffspezifischen toxischen Neuropathie antineoplastischer Substanzen	353
Tabelle 70: Kryotherapie und mechanische Kompression Studien bei taxanhaltiger Chemotherapie .	361
Tabelle 71: Studien zur medikamentösen Prophylaxe der CIPN	364
Tabelle 72: Bildgebende Verfahren zur Messung relevanter Parameter der Skelettmetastasierung	382
Tabelle 73: Analgetische Therapie bei Knochenschmerzen	387
Tabelle 74: Übersicht Bisphosphonate, mit Indikation laut Zulassung, Dosierung und Nebenwirkungsspektrum	391
Tabelle 75: Denosumab: Dosierung, häufige Nebenwirkungen und Zulassung	396

Tabelle 76: Mirels-Score zur Einschätzung des Frakturrisikos bei Extremitäten - Läsionen	401
Tabelle 77: Spinal Instability Neoplastic Scale (SINS) zur Einschätzung des Frakturrisikos bei Wirbelsäulenmetastasen	402
Tabelle 78: Allgemeine Risikofaktoren für das Entstehen einer Osteoporose, Übersicht nach DVO-Leitlinie 2023	419
Tabelle 79: Generelle Indikation für eine medikamentöse Osteoporosetherapie - Therapieindikation durch Risikokonstellation gegeben	432
Tabelle 80: Zusammenfassung der Empfehlungen und Statements - akute und späte radiogene Proktitis	457
Tabelle 81: Zusammenfassung der Empfehlungen und Statements - Akute und chronische Enteropathie/ Enteritis	473
Tabelle 82: Metaanalysen zu Glutamin im Vergleich	503
Tabelle 83: Parameter zur Durchführung der PBM bei alleiniger RT (MASCC)	510
Tabelle 84: Parameter zur Durchführung der PBM bei RCTx (MASCC)	510
Tabelle 85: Substanzen, für die eine Aussage bezüglich der Prophylaxe der radiogenen OM nicht möglich ist.....	512
Tabelle 86: Substanzen und Anwendungen, für die keine Aussage möglich ist.....	526
Tabelle 87: Zusammenfassung der Empfehlungen zur radiogenen OM.....	531
Tabelle 88: Mögliches Therapieschema für die Behandlung der Pneumonitis.....	554
Tabelle 89: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 5)	555
Tabelle 90: Strahlentherapiespezifische Faktoren des emetogenen Risikos	556
Tabelle 91: Patient*innenindividuelle Risikofaktoren	557
Tabelle 92: Differenzialdiagnosen der Ursachen von Übelkeit und Erbrechen	562
Tabelle 93: Zusammenfassung der Empfehlungen/ Statements	589
Tabelle 94: Einteilung der Substanzen nach ihrem Schädigungsmuster	593
Tabelle 95: Stadien-Einteilung von Paravasatschäden (nach Millam 1988)	597
Tabelle 96: Zusammenfassung der wesentlichsten Risikofaktoren für das Auftreten einer Paravasation	600
Tabelle 97: Zusammenfassung der Zytostatika und ihrer substanzspezifischen Maßnahmen	613
Tabelle 98: Diagnostik vor Einleitung einer ICI-basierten Therapie	620
Tabelle 99: Diagnostik im Verlauf einer ICI-basierten Therapie	622
Tabelle 100: Diagnostik bei Verdacht auf irAE im Verlauf einer ICI-basierten Therapie.....	629

Tabelle 101: Allgemeines therapeutisches Vorgehen bei V.a. irAE.....	630
Tabelle 102: Therapieoptionen bei steroidrefraktären irAE (OFF-LABEL).....	631
Tabelle 103: Übersicht der verschiedenen Glukokortikoide.....	633
Tabelle 104: Mögliches Vorgehen zur Dosisreduktion (Tapering) von Glukokortikoiden	634
Tabelle 105: Maßnahmen zur Vermeidung und Reduktion von Glukokortikoid-assoziierten Nebenwirkungen.....	635
Tabelle 106: Mögliches Vorgehen bei Infusions-assoziiierter Reaktion unter ICI	640
Tabelle 107: Übersicht irDermatosen	642
Tabelle 108: Diagnostisches Vorgehen bei V.a. kutane irAE.....	644
Tabelle 109: Allgemeines therapeutisches Vorgehen bei kutanen irAE	645
Tabelle 110: Differenzialdiagnostischer Vergleich und differenziertes Vorgehen bei verschiedenen kutanen irAE	650
Tabelle 111: Diagnostisches Vorgehen bei V.a. irEnteritis.....	655
Tabelle 112: Therapie der irEnteritis des oberen Gastrointestinaltraktes	656
Tabelle 113: Diagnostisches Vorgehen bei V.a. irKolitis.....	658
Tabelle 114: Therapie der irKolitis abhängig vom Schweregrad	659
Tabelle 115: Diagnostisches Vorgehen bei V.a. irHepatitis.....	662
Tabelle 116: Therapie der irHepatitis	663
Tabelle 117: Schweregrade des irDiabetes	671
Tabelle 118: Diagnostik bei irThyreoiditis	673
Tabelle 119: Diagnostik bei irHypophysitis.....	677
Tabelle 120: Therapie der irHypophysitis	678
Tabelle 121: Therapie der irNebennierenrindeninsuffizienz	681
Tabelle 122: Diagnostik bei irDiabetes mellitus	682
Tabelle 123: Therapie des irDiabetes mellitus	684
Tabelle 124: Diagnostik und Therapie sonstiger endokriner irAE	686
Tabelle 125: Therapie rheumatologischer irAE abhängig vom Schweregrad	690
Tabelle 126: Therapieoptionen muskuloskelettaler irAE bei Versagen von Glukokortikoiden	691
Tabelle 127: Einteilung der irAKI Schweregrade.....	692
Tabelle 128: Diagnostisches Vorgehen bei V.a. irNephritis	694

Tabelle 129: Therapie der irNephritis mit irAKI.....	695
Tabelle 130: Diagnostik neuromuskulärer irAE.....	698
Tabelle 131: Diagnostik zentraler neurologischer irAE.....	702
Tabelle 132: Häufigkeiten pathologischer Befunde bei irMyokarditis.....	713
Tabelle 133: Diagnostische Kriterien für die Diagnose einer irMyokarditis	714
Tabelle 134: Diagnostisches Vorgehen bei V.a. irMyokarditis.....	716
Tabelle 135: Empfehlungen zum Schweregrad-orientierten Management hämatologischer irAE.....	722
Tabelle 136: Anthrazykline und Anthracendione	730
Tabelle 137: HER2-Inhibitoren.....	731
Tabelle 138: VEGFR-Inhibitoren.....	732
Tabelle 139: BCR-ABL-Inhibitoren.....	734
Tabelle 140: Therapeutika beim Multiplen Myelom.....	735
Tabelle 141: MEK und RAF-Inhibitoren	737
Tabelle 142: EGFR-Inhibitoren.....	738
Tabelle 143: ALK- und BTK-Inhibitoren.....	739
Tabelle 144: Immuncheckpoint-Inhibitoren	740
Tabelle 145: Weitere zielgerichtete Tumortheraeutika	742
Tabelle 146: antihormonelle Therapie	747
Tabelle 147: „Klassische“ Tumortheraeutika	749
Tabelle 148: Diagnostik in Abhängigkeit des Therapieregimes für Patient*innen mit hohem/ sehr hohem Risiko nach HFA-ICOS-Risikoscore in Anlehnung an die ESC-Leitlinie 2022 ...	758
Tabelle 149: Definition der symptomatischen Krebstherapie-induzierten kardiovaskulären Dysfunktion	762
Tabelle 150: Definition der asymptomatischen Krebstherapie-induzierten kardiovaskulären Dysfunktion	762
Tabelle 151: Mögliches Vorgehen zum Monitoring der kardiovaskulären Toxizität bei Patient*innen, die eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie erhalten	767
Tabelle 152: Mögliches Vorgehen für kardiales Monitoring unter HER2-spezifischen Therapien.....	769
Tabelle 153: Mögliches Vorgehen für kardiales Monitoring vor Fluoropyrimidin-basierten Schemata.....	770
Tabelle 154: Mögliches Vorgehen für kardiales Monitoring unter VEGFi-Therapie.....	772

Tabelle 155: Mögliches Vorgehen für kardiales Monitoring unter BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren-Therapie	773
Tabelle 156: Mögliches Vorgehen für kardiales Monitoring bei Antitumorthérapien gegen das Multiple Myelom	775
Tabelle 157: Risikofaktoren und kardiovaskuläre Überwachung bei Patient*innen bei geplanter Stammzelltransplantation.....	781
Tabelle 158: Hochrisiko-Patient*innen für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen	787
Tabelle 159: Risikostratifizierung von Erwachsenen nach Therapie einer malignen Erkrankung in Kinder- und Jugendalter	792
Tabelle 160: Risikostratifizierung zur Nachsorge asymptomatischer Langzeit-Überlebender nach Tumorerkrankung im Erwachsenenalter.....	793

16 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht antiemetische Prophylaxe bei parenteraler medikamentöser Tumorthherapie	124
Abbildung 2: Übersicht oraler Mehrtagestumorthherapie.....	126
Abbildung 3: Übersicht oraler Mehrtagestumorthherapie.....	145
Abbildung 4: Algorithmus zur Diagnostik und Therapie der Tumorthherapie-induzierten Diarrhoe	178
Abbildung 5: Prädilektionsstellen oraler Mukositis (mit freundlicher Genehmigung des Leitlinienprogramms Onkologie; Quelle: Dr. med. Patrick Rebacz).....	188
Abbildung 6: Erfassungs- und Beurteilungsskala für orale Mukositis, Oral Mucositis Assessment (OMAS)	191
Abbildung 7: Erfassung- und Beurteilungsskala für Orale Mukositis (Oral Assessment Guide-OAG) ...	192
Abbildung 8: Oral Mucositis Daily Questionnaire (OMDQ)	193
Abbildung 9: Vorgehen bei ossären Manifestationen	386
Abbildung 10: Zusammenfassung der antiemetischen Prophylaxe bei Bestrahlung*	558
Abbildung 11: Applikation von Hyaluronidase durch periläsionale Injektionen	611
Abbildung 12: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf irPneumonitis	667
Abbildung 13: Therapeutisches Vorgehen bei irPneumonitis.....	669
Abbildung 14: Therapie der irHyperthyreose	674
Abbildung 15: Therapie der irHypothyreose	675
Abbildung 16: Diagnostik und Management bei irAE der hypophysären Achse	679
Abbildung 17: Management eines irDM.....	685
Abbildung 18: Behandlungsalgorithmus neurologischer irAE	706
Abbildung 19: Therapiealgorithmus irMyokarditis	720
Abbildung 20: Mögliches Vorgehen für kardiales Monitoring bei Brutonkinase-Inhibitor-basierten Schemata	775
Abbildung 21: Mögliches Vorgehen für kardiales Monitoring bei RAF- and MEK-Kinaseinhibitoren	777
Abbildung 22: Mögliches Vorgehen für kardiales Monitoring bei Androgendeprivationstherapien bei Prostatakrebs	778
Abbildung 23: Mögliches Vorgehen für kardiales Monitoring bei CDK4/6-Inhibitoren-basierten Schemata	779
Abbildung 24: Kardiales Monitoring bei EGFRi- und ALKi-basierten Schemata.....	780

Abbildung 25: Mögliches Vorgehen bei Auftreten einer Anthrazyklin-assoziierten kardialen Dysfunktion (Lyon, López-Fernández et al. 2022).....	784
Abbildung 26: Behandlung der humanen epidermalen Rezeptor-2-gerichteten therapiebedingten Herzfunktionsstörung (Lyon, López-Fernández et al. 2022).....	786

17 Literaturverzeichnis

1. Lind M, Vernon C, Cruickshank D, Wilkinson P, Littlewood T, Stuart N, et al. The level of haemoglobin in anaemic cancer patients correlates positively with quality of life. *Br J Cancer*. 2002;86(8):1243-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11953880/>
2. Malyszko J, Tesarova P, Capasso G, Capasso A. The link between kidney disease and cancer: complications and treatment. *Lancet*. 2020;396(10246):277-287. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32711803/>
3. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of. 2011
4. Gaskell H, Derry S, Andrew Moore R, McQuay H. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. *BMC Geriatr*. 2008;8:1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18194534/>
5. Ganz T. Anemia of Inflammation. *N Engl J Med*. 2019;381(12):1148-1157. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31532961/>
6. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. *N Engl J Med*. 2005;352:1741-4
7. Miller CB, Jones RJ, Piantadosi S, Abeloff MD, Spivak JL. Decreased erythropoietin response in patients with the anemia of cancer. *N Engl J Med*. 1990;322:1689-92
8. Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood*. 2011;117(17):4425-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21346250/>
9. Kautz L, Jung G, Nemeth E, Ganz T. Erythroferrone contributes to recovery from anemia of inflammation. *Blood*. 2014;124(16):2569-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25193872/>
10. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116 Suppl 7A:11S-26S
11. Link H, Schmitz S. Treatment of cancer-associated anaemia: results from a two-day cross-sectional survey in Germany. *Onkologie*. 2013;36:266-72
12. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegard G, Bokemeyer C, Gascon P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004;40:2293-306
13. Nitz U, Gluz O, Zuna I, Oberhoff C, Reimer T, Schumacher C, et al. Final results from the prospective phase III WSG-ARA trial: impact of adjuvant darbepoetin alfa on event-free survival in early breast cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(1):75-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24356620/>
14. Delarue R, Haioun C, Coiffier B, Fornecker L, Fournier M, Mounier N, et al. Survival effect of darbepoetin alfa in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with immunochemotherapy: The LNH03-6B study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29:9048. URL: https://doi.org/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.9048
15. Harrison LB, Shasha D, White C, Ramdeen B. Radiotherapy-Associated Anemia: The Scope of the Problem. *Oncologist*. 2000;5 Suppl 2:1-7
16. Griffiths E, Roy V, Alwan L, Bachiashvili K, Baird J, Cool R, et al. NCCN Guidelines Insights: Hematopoietic Growth Factors, Version 1.2022. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(5):436-442. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35545171/>

17. Gattermann N, Muckenthaler M, Kulozik A, Metzgeroth G, Hastka J. The Evaluation of Iron Deficiency and Iron Overload. Dtsch Arztebl Int. 2021;118(49):847-856. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34755596/>
18. Referenzbereiche aktualisieren. 2022;119:427
19. Schlusswort. Diskussion zu dem Beitrag Abklärung von Eisenmangel und Eisenf berladung von Gattermann et al 2021. 2022;119:428
20. Alkhateeb AA, Connor JR. The significance of ferritin in cancer: anti-oxidation, inflammation and tumorigenesis. Biochim Biophys Acta. 2013;1836:245-54
21. Ludwig H, Evstatiev R, Kornek G, Aapro M, Bauernhofer T, Buxhofer-Ausch V, et al. Iron metabolism and iron supplementation in cancer patients. Wien Klin Wochenschr. 2015;127(23-24):907-19. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26373748/>
22. Eisenmangel und Eisenmangelan mie. Onkopedia Leitlinie. 2022; URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/eisenmangel-und-eisenmangelanaemie/@guideline/html/index.html>
23. Snook J, Bhala N, Beales I, Cannings D, Kightley C, Logan R, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. Gut. 2021;70(11):2030-2051. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34497146/>
24. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. Br J Haematol. 2013;161:639-48
25. Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012;12:CD003407
26. Adams A, Scheckel B, Habsaoui A, Haque M, Kuhr K, Monsef I, et al. Intravenous iron versus oral iron versus no iron with or without erythropoiesis-stimulating agents (ESA) for cancer patients with anaemia: a systematic review and network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2022;6:CD012633. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35724934/>
27. Debus J, Drings P, Baurecht W, Angermund R. Prospective, randomized, controlled, and open study in primarily inoperable, stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) patients given sequential radiochemotherapy with or without epoetin alfa. Radiother Oncol. 2014
28. Machtay M, Zhang Q, Suntharalingam M, Hershock D, Lustig R, Nabid A. Long-term outcomes from RTOG 99-03: Radiation therapy with or without erythropoietin for anemic head-and-neck cancer patients. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2012;S21
29. Moebus V, Jackisch C, Schneeweiss A, Huober J, Lueck HJ, du Bois A, et al. Adding epoetin alfa to intense dose-dense adjuvant chemotherapy for breast cancer: randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst. 2013;105:1018-26
30. Cella D, Eton DT, Lai JS, Peterman AH, Merkel DE. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. J Pain Symptom Manage. 2002;24:547-61
31. Tabernero J, Vyas M, Giuliani R, Arnold D, Cardoso F, Casali P, et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. ESMO Open. 2016;1(6):e000142. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28848668/>
32. Stebbing J, Mainwaring P, Curigliano G, Pegram M, Latymer M, Bair A, et al. Understanding the Role of Comparative Clinical Studies in the Development of Oncology Biosimilars. J Clin Oncol. 2020;38(10):1070-1080. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32058846/>

33. Biosimilars in der Onkologie (Teil 1): Dank strenger Regulierung keine zweite Wahl. 2019;116:35. URL: [https://www.aerzteblatt.de/archiv/209367/Biosimilars-in-der-Onkologie-\(Teil-1\)-Dank-strenger-Regulierung-keine-zweite-Wahl](https://www.aerzteblatt.de/archiv/209367/Biosimilars-in-der-Onkologie-(Teil-1)-Dank-strenger-Regulierung-keine-zweite-Wahl)
34. Mhaskar R, Wao H, Miladinovic B, Kumar A, Djulbegovic B. The role of iron in the management of chemotherapy-induced anemia in cancer patients receiving erythropoiesis-stimulating agents. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2(2):CD009624. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26845108/>
35. Mafodda A, Giuffrida D, Prestifilippo A, Azzarello D, Giannicola R, Mare M, et al. Oral sucrosomial iron versus intravenous iron in anemic cancer patients without iron deficiency receiving darbepoetin alfa: a pilot study. Support Care Cancer. 2017;25(9):2779-2786. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28391437/>
36. Maccio A, Madeddu C, Gramignano G, Mulas C, Sanna E, Mantovani G. Efficacy and safety of oral lactoferrin supplementation in combination with rHuEPO-beta for the treatment of anemia in advanced cancer patients undergoing chemotherapy: open-label, randomized controlled study. Oncologist. 2010;15:894-902
37. Steensma DP, Sloan JA, Dakhil SR, Dalton R, Kahanic SP, Prager DJ, et al. Phase III, randomized study of the effects of parenteral iron, oral iron, or no iron supplementation on the erythropoietic response to darbepoetin alfa for patients with chemotherapy-associated anemia. J Clin Oncol. 2011;29:97-105
38. Buchrits S, Itzhaki O, Avni T, Raanani P, Gafer-Gvili A. Intravenous Iron Supplementation for the Treatment of Chemotherapy-Induced Anemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Med. 2022;11(14): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35887920/>
39. Dangsuwan P, Manchana T. Blood transfusion reduction with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving chemotherapy. Gynecol Oncol. 2010;116:522-5
40. Noronha V, Joshi A, Patil V, Banavali S, Gupta S, Parikh P, et al. Phase III randomized trial comparing intravenous to oral iron in patients with cancer-related iron deficiency anemia not on erythropoiesis stimulating agents. Asia Pac J Clin Oncol. 2018;14(2):e129-e137. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28849623/>
41. Abbasi B, Fardad F, Mehrara M, Ramim T. Comparing the effectiveness of ferric carboxymaltose and oral iron in treatment of chronic iron deficiency anemia in colon cancer patients. PS049. 2016;24(Suppl 1):1
42. Pasricha S, Tye-Din J, Muckenthaler M, Swinkels D. Iron deficiency. Lancet. 2021;397(10270):233-248. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33285139/>
43. Schaefer B, Tobiasch M, Wagner S, Glodny B, Tilg H, Wolf M, et al. Hypophosphatemia after intravenous iron therapy: Comprehensive review of clinical findings and recommendations for management. Bone. 2022;154:116202. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34534708/>
44. Glaspy J, Lim-Watson M, Libre M, Karkare S, Hadker N, Bajic-Lucas A, et al. Hypophosphatemia Associated with Intravenous Iron Therapies for Iron Deficiency Anemia: A Systematic Literature Review. Ther Clin Risk Manag. 2020;16:245-259. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32308402/>
45. McFarland JG. Perioperative blood transfusions: indications and options. Chest. 1999;115:113S-121S
46. Carson JL, Sieber F, Cook DR, Hoover DR, Noveck H, Chaitman BR, et al. Liberal versus restrictive blood transfusion strategy: 3-year survival and cause of death results from the FOCUS randomised controlled trial. Lancet. 2015;385:1183-9

47. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, et al. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2015;372:997-1008
48. Carson JL, Strair R. Transfusion strategies in hematologic and nonhematologic disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014:548-52
49. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L, et al. Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2014;311:1317-26
50. Salpeter SR, Buckley JS, Chatterjee S. Impact of more restrictive blood transfusion strategies on clinical outcomes: a meta-analysis and systematic review. *Am J Med*. 2014;127:124-131 e3
51. Holst LB, Petersen MW, Haase N, Perner A, Wetterslev J. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ*. 2015;350:h1354
52. Shah A, Stanworth SJ, McKechnie S. Evidence and triggers for the transfusion of blood and blood products. *Anaesthesia*. 2015;70 Suppl 1:10-9, e3-5
53. Mueller M, Van Remoortel H, Meybohm P, Aranko K, Aubron C, Burger R, et al. Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA*. 2019;321(10):983-997. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30860564/>
54. Carson J, Stanworth S, Dennis J, Trivella M, Roubinian N, Fergusson D, et al. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;12:CD002042. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34932836/>
55. Gregersen M, Borris LC, Damsgaard EM. Blood Transfusion and Overall Quality of Life After Hip Fracture in Frail Elderly Patients-The Transfusion Requirements in Frail Elderly Randomized Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:762-6
56. Hu R, Royse A, Royse C, Scott D, Bowyer A, Boggett S, et al. Health-related quality of life after restrictive versus liberal RBC transfusion for cardiac surgery: Sub-study from a randomized clinical trial. *Transfusion*. 2022;62(10):1973-1983. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36066319/>
57. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD005033
58. Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2012;256:235-44
59. Schiergus TS, Rentsch M, Kasperek MS, Frenes K, Jauch KW, Thasler WE. Impact of perioperative allogeneic red blood cell transfusion on recurrence and overall survival after resection of colorectal liver metastases. *Dis Colon Rectum*. 2015;58:74-82
60. Sun C, Wang Y, Yao HS, Hu ZQ. Allogeneic blood transfusion and the prognosis of gastric cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2015;13:102-10
61. Estcourt L, Malouf R, Trivella M, Fergusson D, Hopewell S, Murphy M. Restrictive versus liberal red blood cell transfusion strategies for people with haematological malignancies treated with intensive chemotherapy or radiotherapy, or both, with or without haematopoietic stem cell support. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD011305. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28128441/>
62. Hoeks M, Kranenburg F, Middelburg R, van Kraaij M, Zwaginga J. Impact of red blood cell transfusion strategies in haemato-oncological patients: a systematic review and meta-

- analysis. Br J Haematol. 2017;178(1):137-151. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28589623/>
63. Prescott L, Taylor J, Lopez-Olivo M, Munsell M, VonVille H, Lairson D, et al. How low should we go: A systematic review and meta-analysis of the impact of restrictive red blood cell transfusion strategies in oncology. Cancer Treat Rev. 2016;46:1-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27046422/>
64. Stanworth S, Killick S, McQuilten Z, Karakantza M, Weinkove R, Smethurst H, et al. Red cell transfusion in outpatients with myelodysplastic syndromes: a feasibility and exploratory randomised trial. Br J Haematol. 2020;189(2):279-290. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31960409/>
65. Tarantino I, Ukegjini K, Warschkow R, Schmied BM, Steffen T, Ulrich A, et al. Blood transfusion does not adversely affect survival after elective colon cancer resection: a propensity score analysis. Langenbecks Arch Surg. 2013;398:841-9
66. Boehm K, Beyer B, Tennstedt P, Schiffmann J, Budaeus L, Haese A, et al. No impact of blood transfusion on oncological outcome after radical prostatectomy in patients with prostate cancer. World J Urol. 2015;33:801-6
67. Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA, Kauh JS, Khanna V, Kim HS. Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug eluting beads (DEB) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). J Surg Oncol. 2010;101:476-80. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/jso.21522?download=true>
68. The urgent need to implement patient blood management: policy brief. 2021; URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/346655>
69. Meybohm P, Fischer D, Schnitzbauer A, Zierer A, Schmitz-Rixen T, Bartsch G, et al. [Patient blood management : Stand der aktuellen Literatur]. Chirurg. 2016;87:40-6
70. Carson J, Stanworth S, Guyatt G, Valentine S, Dennis J, Bakhtary S, et al. Red Blood Cell Transfusion: 2023 AABB International Guidelines. JAMA. 2023;330(19):1892-1902. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37824153/>
71. Retter A, Wyncoll D, Pearse R, Carson D, McKechnie S, Stanworth S, et al. Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. Br J Haematol. 2013;160:445-64
72. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Gesamtnovelle 2020. 2020;1. URL: <https://www.bundesaerztekammer.de/themen/medizin-und-ethik/wissenschaftlicher-beirat/stellungnahmen-richtlinien-jahresberichte/haemotherapie-transfusionsmedizin/querschnitts-leitlinien-baek-zur-therapie-mit-blutkomponenten-und-plasmaderivaten-gesamtnovelle-2020>
73. Berger MD, Gerber B, Arn K, Senn O, Schanz U, Stussi G. Significant reduction of red blood cell transfusion requirements by changing from a double-unit to a single-unit transfusion policy in patients receiving intensive chemotherapy or stem cell transplantation. Haematologica. 2012;97:116-22
74. Yerrabothala S, Desrosiers KP, Szczepiorkowski ZM, Dunbar NM. Significant reduction in red blood cell transfusions in a general hospital after successful implementation of a restrictive transfusion policy supported by prospective computerized order auditing. Transfusion. 2014;54:2640-5

75. DeZern A, Williams K, Zahurak M, Hand W, Stephens R, King K, et al. Red blood cell transfusion triggers in acute leukemia: a randomized pilot study. *Transfusion*. 2016;56(7):1750-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27198129/>
76. Hicks LK, Bering H, Carson KR, Kleinerman J, Kukreti V, Ma A, et al. The ASH Choosing Wisely(R) campaign: five hematologic tests and treatments to question. *Blood*. 2013;122:3879-83
77. Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, Houston S, Cozart H, Vaughn WK, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion*. 1999;39:1070-7
78. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:1559-67
79. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, Chaitman B, Kelsey SF, Triulzi DJ, et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J*. 2013;165:964-971 e1
80. de Gast-Bakker DH, de Wilde RB, Hazekamp MG, Sojak V, Zwaginga JJ, Wolterbeek R, et al. Safety and effects of two red blood cell transfusion strategies in pediatric cardiac surgery patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2013;39:2011-9
81. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340:409-17
82. Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med*. 2007;356:1609-19
83. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368:11-21
84. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman MA, et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr*. 2006;149:301-307
85. Grover M, Talwalkar S, Casbard A, Boralessa H, Contreras M, Boralessa H, et al. Silent myocardial ischaemia and haemoglobin concentration: a randomized controlled trial of transfusion strategy in lower limb arthroplasty. *Vox Sang*. 2006;90:105-12
86. Foss NB, Kristensen MT, Jensen PS, Palm H, Krashenninnikoff M, Kehlet H. The effects of liberal versus restrictive transfusion thresholds on ambulation after hip fracture surgery. *Transfusion*. 2009;49:227-34
87. So-Osman C, Cicilia J, Brand A, Schipperus M, Berning B, Scherjon S. Triggers and appropriateness of red blood cell transfusions in the postpartum patient--a retrospective audit. *Vox Sang*. 2010;98:65-9
88. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, Sanders DW, Chaitman BR, Rhoads GG, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med*. 2011;365:2453-62
89. Prick BW, Jansen AJ, Steegers EA, Hop WC, Essink-Bot ML, Uyl-de Groot CA, et al. Transfusion policy after severe postpartum haemorrhage: a randomised non-inferiority trial. *BJOG*. 2014;121:1005-14

90. Karam O, Tucci M, Ducruet T, Hume HA, Lacroix J, Gauvin F. Red blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12:512-8
91. Hoeg R, Leinoe E, Andersen P, Klausen T, Birgens H. Measuring the impact of a restrictive transfusion guideline in patients with acute myeloid leukaemia. *Vox Sang*. 2013;105(1):81-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23368963/>
92. Jansen A, Caljouw M, Hop W, van Rhenen D, Schipperus M. Feasibility of a restrictive red-cell transfusion policy for patients treated with intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia. *Transfus Med*. 2004;14(1):33-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15043591/>
93. Lightdale J, Randolph A, Tran C, Jiang H, Colon A, Houlahan K, et al. Impact of a conservative red blood cell transfusion strategy in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(5):813-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22080050/>
94. Webert K, Cook R, Couban S, Carruthers J, Lee K, Blajchman M, et al. A multicenter pilot-randomized controlled trial of the feasibility of an augmented red blood cell transfusion strategy for patients treated with induction chemotherapy for acute leukemia or stem cell transplantation. *Transfusion*. 2008;48(1):81-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17894791/>
95. Froman J, Mathiason M, Kallies K, Bottner W, Shapiro S. The impact of an integrated transfusion reduction initiative in patients undergoing resection for colorectal cancer. *Am J Surg*. 2012;204(6):944-50; discussion 950-1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23022253/>
96. Wehry J, Cannon R, Scoggins C, Puffer L, McMasters K, Martin R. Restrictive blood transfusion protocol in liver resection patients reduces blood transfusions with no increase in patient morbidity. *Am J Surg*. 2015;209(2):280-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25305797/>
97. de Almeida J, Vincent J, Galas F, de Almeida E, Fukushima J, Osawa E, et al. Transfusion requirements in surgical oncology patients: a prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2015;122(1):29-38. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25401417/>
98. Park S, Nam E, Bang S, Cho E, Shin D, Lee J. A randomized trial of anemia correction with two different hemoglobin targets in the first-line chemotherapy of advanced gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;62(1):1-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17690882/>
99. Robitaille N, Lacroix J, Alexandrov L, Clayton L, Cortier M, Schultz K, et al. Excess of veno-occlusive disease in a randomized clinical trial on a higher trigger for red blood cell transfusion after bone marrow transplantation: a canadian blood and marrow transplant group trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(3):468-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23220014/>
100. Tay J, Allan D, Chatelain E, Coyle D, Elemetry M, Fulford A, et al. Liberal Versus Restrictive Red Blood Cell Transfusion Thresholds in Hematopoietic Cell Transplantation: A Randomized, Open Label, Phase III, Noninferiority Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(13):1463-1473. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32083994/>
101. Vichinsky EP, Haberkern CM, Neumayr L, Earles AN, Black D, Koshy M, et al. A comparison of conservative and aggressive transfusion regimens in the perioperative management of sickle cell disease The Preoperative Transfusion in Sickle Cell Disease Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:206-13

102. Jiang H, Jiang Y, Yang B, Long F, Yang Z, Tang D. Traditional Chinese medicines and capecitabine-based chemotherapy for colorectal cancer treatment: A meta-analysis. *Cancer Med.* 2022;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35650714/>
103. Li Y, Sui X, Su Z, Yu C, Shi X, Johnson N, et al. Meta-Analysis of Paclitaxel-Based Chemotherapy Combined With Traditional Chinese Medicines for Gastric Cancer Treatment. *Front Pharmacol.* 2020;11:132. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32174834/>
104. Balducci L, Falandry C, List A. New Advances in Supportive Care: Chemoprotective Agents as Novel Opportunities in Geriatric Oncology. *Curr Oncol Rep.* 2022;24(12):1695-1703. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35986858/>
105. Vaupel P, Mayer A, Hf6ckel M. Impact of hemoglobin levels on tumor oxygenation: the higher, the better?. *Strahlenther Onkol.* 2006;182(2):63-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16447012/>
106. Lee W, Berkey B, Marcial V, Fu K, Cooper J, Vikram B, et al. Anemia is associated with decreased survival and increased locoregional failure in patients with locally advanced head and neck carcinoma: a secondary analysis of RTOG 85-27. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42(5):1069-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9869231/>
107. Varlotto J, Stevenson M. Anemia, tumor hypoxemia, and the cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(1):25-36. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16111569/>
108. Hoff C, Hansen H, Overgaard M, Grau C, Johansen J, Bentzen J, et al. The importance of haemoglobin level and effect of transfusion in HNSCC patients treated with radiotherapy--results from the randomized DAHANCA 5 study. *Radiother Oncol.* 2011;98(1):28-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20970213/>
109. Hoff C, Lassen P, Eriksen J, Hansen H, Specht L, Overgaard M, et al. Does transfusion improve the outcome for HNSCC patients treated with radiotherapy? - results from the randomized DAHANCA 5 and 7 trials. *Acta Oncol.* 2011;50(7):1006-14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21790306/>
110. Bhide S, Ahmed M, Rengarajan V, Powell C, Miah A, Newbold K, et al. Anemia during sequential induction chemotherapy and chemoradiation for head and neck cancer: the impact of blood transfusion on treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(2):391-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18692326/>
111. Bush R, Jenkin R, Allt W, Beale F, Bean H, Dembo A, et al. Definitive evidence for hypoxic cells influencing cure in cancer therapy. *Br J Cancer Suppl.* 1978;3:302-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/277250/>
112. Fyles A, Milosevic M, Pintilie M, Syed A, Hill R. Anemia, hypoxia and transfusion in patients with cervix cancer: a review. *Radiother Oncol.* 2000;57(1):13-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11033184/>
113. Grogan M, Thomas G, Melamed I, Wong F, Pearcey R, Joseph P, et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer.* 1999;86(8):1528-36. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10526282/>
114. Pedersen D, Sf8gaard H, Overgaard J, Bentzen S. Prognostic value of pretreatment factors in patients with locally advanced carcinoma of the uterine cervix treated by radiotherapy alone. *Acta Oncol.* 1995;34(6):787-95. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7576747/>
115. Kapp K, Poschauko J, Geyer E, Berghold A, Oechs A, Petru E, et al. Evaluation of the effect of routine packed red blood cell transfusion in anemic cervix cancer patients treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(1):58-66. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12182975/>

116. Bishop A, Allen P, Klopp A, Meyer L, Eifel P. Relationship between low hemoglobin levels and outcomes after treatment with radiation or chemoradiation in patients with cervical cancer: has the impact of anemia been overstated?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(1):196-205. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25446609/>
117. Harris E, Kasi S, Hwang W, Vapiwala N, Solin L. Role of anemia prior to radiation treatment in local recurrence and survival after breast conservation treatment for early-stage breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2010;10(1):74-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20133262/>
118. Kader A, Lim J, Berthelet E, Petersen R, Ludgate D, Truong P. Prognostic significance of blood transfusions in patients with esophageal cancer treated with combined chemoradiotherapy. *Am J Clin Oncol.* 2007;30(5):492-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17921709/>
119. Machtay M, Pajak T, Suntharalingam M, Shenouda G, Hershock D, Stripp D, et al. Radiotherapy with or without erythropoietin for anemic patients with head and neck cancer: a randomized trial of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 99-03). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(4):1008-17. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17716826/>
120. Henke M, Laszig R, Rfcb C, Sche4fer U, Haase K, Schilcher B, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;362(9392):1255-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14575968/>
121. Dusenbery K, McGuire W, Holt P, Carson L, Fowler J, Twigg L, et al. Erythropoietin increases hemoglobin during radiation therapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;29(5):1079-84. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8083076/>
122. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gasco P, Glaspy J, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv96-iv110. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29471514/>
123. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer.* 2006;106:2258-66
124. Nielson C, Bylsma L, Fryzek J, Saad H, Crawford J. Relative Dose Intensity of Chemotherapy and Survival in Patients with Advanced Stage Solid Tumor Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist.* 2021;26(9):e1609-e1618. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33973301/>
125. Pettengell R, Schwenkglenks M, Bosly A. Association of reduced relative dose intensity and survival in lymphoma patients receiving CHOP-21 chemotherapy. *Ann Hematol.* 2008;87(5):429-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18299833/>
126. Vehreschild JJ, Bohme A, Cornely OA, Kahl C, Karthaus M, Kreuzer KA, et al. Prophylaxis of infectious complications with colony-stimulating factors in adult cancer patients undergoing chemotherapy--evidence-based guidelines from the Infectious Diseases Working Party AGIHO of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol.* 2014
127. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015;33:3199-212
128. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, Wolff DA, Culakova E, Poniewierski MS, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer.* 2011;117:1917-27

129. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, Engel Ayer Botrel T, Morganti Paladini L, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;10:CD003039
130. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2006;24:3187-205
131. Hartmann LC, Tschetter LK, Habermann TM, Ebbert LP, Johnson PS, Mailliard JA, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia. N Engl J Med. 1997;336:1776-80
132. Gerhartz H, Stern A, Wolf-Hornung B, Kazempour M, Schmetzer H, Gugerli U, et al. Intervention treatment of established neutropenia with human recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rhGM-CSF) in patients undergoing cancer chemotherapy. Leuk Res. 1993;17(2):175-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8429694/>
133. Fukuda M, Nakano M, Kinoshita A, Watanabe K, Itoh N, Sakamoto A, et al. Optimal timing of G-CSF administration in patients receiving chemotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC). 1993;12
134. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol. 2014;90:190-9
135. Aapro M, Bohlius J, Cameron D, Dal Lago L, Donnelly J, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer. 2011;47(1):8-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21095116/>
136. Crawford J, Armitage J, Balducci L, Becker PS, Blayney DW, Cataland SR, et al. Myeloid growth factors. J Natl Compr Canc Netw. 2013;11:1266-90
137. Averin A, Silvia A, Lamerato L, Richert-Boe K, Kaur M, Sundaresan D, et al. Risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with metastatic cancer not receiving granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis in US clinical practice. Support Care Cancer. 2021;29(4):2179-2186. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32880732/>
138. Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, Biesma B, Wilschut FA, Cheragwandi SA, et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch Randomized Phase III Study. J Clin Oncol. 2005;23:7974-84
139. Lyman GH, Delgado DJ. Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. Cancer. 2003;98:2402-9
140. Millward MJ, Boyer MJ, Lehnert M, Clarke S, Rischin D, Goh BC, et al. Docetaxel and carboplatin is an active regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study in Caucasian and Asian patients. Ann Oncol. 2003;14:449-54
141. Gianni L, Munzone E, Capri G, Fulfaro F, Tarenzi E, Villani F, et al. Paclitaxel by 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: high antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study. J Clin Oncol. 1995;13:2688-99
142. Fossa SD, Kaye SB, Mead GM, Cullen M, de Wit R, Bodrogi I, et al. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy

- European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom. *J Clin Oncol.* 1998;16:716-24
143. Tjan-Heijnen VC, Postmus PE, Ardizzoni A, Manegold CH, Burghouts J, van Meerbeeck J, et al. Reduction of chemotherapy-induced febrile leucopenia by prophylactic use of ciprofloxacin and roxithromycin in small-cell lung cancer patients: an EORTC double-blind placebo-controlled phase III study. *Ann Oncol.* 2001;12:1359-68
 144. Ravaud A, Chevreau C, Cany L, Houyau P, Dohollou N, Roche H, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with neutropenic fever is potent after low-risk but not after high-risk neutropenic chemotherapy regimens: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 1998;16:2930-6
 145. Vellenga E, Uyl-de Groot CA, de Wit R, Keizer HJ, Lowenberg B, ten Haaf MA, et al. Randomized placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related febrile neutropenia. *J Clin Oncol.* 1996;14:619-27
 146. Chao C, Page JH, Yang SJ, Rodriguez R, Huynh J, Chia VM. History of chronic comorbidity and risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia in cancer patients not receiving G-CSF prophylaxis. *Ann Oncol.* 2014;25:1821-9
 147. Lyman G, Poniewierski M. A Patient Risk Model of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia: Lessons Learned From the ANC Study Group. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(12):1543-1550. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29223991/>
 148. Agiro A, Ma Q, Acheson A, Wu S, Patt D, Barron J, et al. Risk of Neutropenia-Related Hospitalization in Patients Who Received Colony-Stimulating Factors With Chemotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(32):3872-3879. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27646945/>
 149. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O, Group ftAS. Risk Models for Predicting Chemotherapy-Induced Neutropenia. *The Oncologist.* 2005;10:427-437
 150. Chrischilles E, Delgado D, Stolshek B, Lawless G, Fridman M, Carter W. Impact of age and colony-stimulating factor use on hospital length of stay for febrile neutropenia in CHOP-treated non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Control.* 2002;9:203-211
 151. Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, Barron R, Tomic KS, Yu J. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer.* 2010;116:5555-63
 152. Dale DC, McCarter GC, Crawford J, Lyman GH. Myelotoxicity and dose intensity of chemotherapy: reporting practices from randomized clinical trials. *J Natl Compr Canc Netw.* 2003;1:440-54
 153. Crawford J. NCCN Practice Guidelines in Oncology - v2.2014; Myeloid Growth Factors. National Comprehensive Cancer Network. 2014
 154. Lyman GH, Dale DC, Culakova E, Poniewierski MS, Wolff DA, Kuderer NM, et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2013;24:2475-84
 155. Pfeil A, Allcott K, Pettengell R, von Minckwitz G, Schwenkglenks M, Szabo Z. Efficacy, effectiveness and safety of long-acting granulocyte colony-stimulating factors for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with cancer: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2015;23(2):525-45. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25284721/>

156. Lyman G, Yau L, Nakov R, Krendyukov A. Overall survival and risk of second malignancies with cancer chemotherapy and G-CSF support. *Ann Oncol.* 2018;29(9):1903-1910. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30099478/>
157. Lyman G, Dale D, Wolff D, Culakova E, Poniewierski M, Kuderer N, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2010;28(17):2914-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20385991/>
158. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 200 829 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet.* 2019;393(10179):1440-1452. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30739743/>
159. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouche O, Guimbaud R, Becouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011;364:1817-25
160. Peddi PF, Lubner S, McWilliams R, Tan BR, Picus J, Sorscher SM, et al. Multi-institutional experience with FOLFIRINOX in pancreatic adenocarcinoma. *JOP.* 2012;13:497-501
161. Lowery MA, Yu KH, Adel NG, Apollo AJ, Boyar MS, Caron P, et al. Activity of front-line FOLFIRINOX (FFX) in stage III/IV pancreatic adenocarcinoma (PC) at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). *ASCO Meeting Abstracts.* 2012;30(15 suppl):4057
162. Marsh Rde W, Talamonti MS, Katz MH, Herman JM. Pancreatic cancer and FOLFIRINOX: a new era and new questions. *Cancer Med.* 2015;4:853-63
163. Truong J, Lee EK, Trudeau ME, Chan KK. Interpreting febrile neutropenia rates from randomized, controlled trials for consideration of primary prophylaxis in the real world: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2016;27:608-18
164. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v111-v118. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27664247/>
165. Cooper K, Madan J, Whyte S, Stevenson M, Akehurst R. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2011;11:404. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21943360/>
166. Kuderer N, Dale D, Crawford J, Lyman G. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2007;25(21):3158-67. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17634496/>
167. Kosaka Y, Rai Y, Masuda N, Takano T, Saeki T, Nakamura S, et al. Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving docetaxel/cyclophosphamide chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2015;23(4):1137-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25576433/>
168. Hidalgo M, Mendiola C, Lf3pez-Vega J, Castellano D, Mendez M, Batiste-Alenton E, et al. A multicenter randomized Phase II trial of granulocyte-colony stimulating factor-supported, platinum-based chemotherapy with flexible midcycle cisplatin administration in patients with advanced ovarian carcinoma PSAMOMA Cooperative Group, Spain. *Cancer.* 1998;83(4):719-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9708936/>
169. Papaldo P, Lopez M, Cortesi E, Cammilluzzi E, Antimi M, Terzoli E, et al. Addition of either lonidamine or granulocyte colony-stimulating factor does not improve survival in early breast cancer patients treated with high-dose epirubicin and cyclophosphamide. *J Clin Oncol.* 2003;21:3462-8

170. Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Am J Med.* 2002;112:406-11
171. Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 1991;325:164-70
172. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, Von Pawel J, Gatzemeier U, Lebeau B, et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer.* 1993;29A:319-24
173. Pettengell R, Gurney H, Radford JA, Deakin DP, James R, Wilkinson PM, et al. Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood.* 1992;80:1430-6
174. Bui BN, Chevallier B, Chevreau C, Krakowski I, Peny AM, Thyss A, et al. Efficacy of lenograstim on hematologic tolerance to MAID chemotherapy in patients with advanced soft tissue sarcoma and consequences on treatment dose-intensity. *J Clin Oncol.* 1995;13:2629-36
175. Fukuoka M, Masuda N, Negoro S, Matsui K, Yana T, Kudoh S, et al. CODE chemotherapy with and without granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer. *Br J Cancer.* 1997;75:306-9
176. Gatzemeier U, Kleisbauer JP, Drings P, Kaukel E, Samaras N, Melo MJ, et al. Lenograstim as support for ACE chemotherapy of small-cell lung cancer: a phase III, multicenter, randomized study. *Am J Clin Oncol.* 2000;23:393-400
177. Masuda N, Fukuoka M, Furuse K. CODE chemotherapy with or without recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in extensive-stage small cell lung cancer. *Oncology.* 1992;49 Suppl 1:19-24
178. Negoro S, Masuda N, Furuse K, Saijo N, Fukuoka M. Dose-intensive chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1997;40 Suppl:S70-3
179. Trillet-Lenoir V, Green JA, Manegold C, Von Pawel J, Gatzemeier U, Lebeau B, et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor in the treatment of small cell lung cancer: a long-term follow-up. *Eur J Cancer.* 1995;31A:2115-6
180. Woll PJ, Hodgetts J, Lomax L, Bildet F, Cour-Chabernaud V, Thatcher N. Can cytotoxic dose-intensity be increased by using granulocyte colony-stimulating factor? A randomized controlled trial of lenograstim in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1995;13:652-9
181. Chevallier B, Chollet P, Merrouche Y, Roche H, Fumoleau P, Kerbrat P, et al. Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol.* 1995;13:1564-71
182. del Giglio A, Eniu A, Ganea-Motan D, Topuzov E, Lubenau H. XM02 is superior to placebo and equivalent to Neupogen in reducing the duration of severe neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in cycle 1 in breast cancer patients receiving docetaxel/doxorubicin chemotherapy. *BMC Cancer.* 2008;8:332
183. Glaspy J, Bondarenko I, Burdaeva O, Chen J, Ruttly D, Li R, et al. Efbemalenograstim alfa, an Fc fusion protein, long-acting granulocyte-colony stimulating factor for reducing the risk of febrile neutropenia following chemotherapy: results of a phase III trial. *Support Care Cancer.* 2023;32(1):34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38103088/>
184. Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, Bacik J, Richardson PG, Vogelzang NJ, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose

- chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2007;25:247-56
185. Nichols CR, Catalano PJ, Crawford ED, Vogelzang NJ, Einhorn LH, Loehrer PJ. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol.* 1998;16:1287-93
 186. National Comprehensive Cancer Network ae (NCCN ae). NCCN Guidelines Version 1.2024 Hematopoietic Growth Factors. 2023
 187. Osby E, Hagberg H, Kvaloy S, Teerenhovi L, Anderson H, Cavallin-Stahl E, et al. CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial. *Blood.* 2003;101:3840-8
 188. Zinzani PL, Pavone E, Storti S, Moretti L, Fattori PP, Guardigni L, et al. Randomized trial with or without granulocyte colony-stimulating factor as adjunct to induction VNCOP-B treatment of elderly high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 1997;89:3974-9
 189. Bohlius J, Herbst C, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;2008(4):CD003189. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18843642/>
 190. Gisselbrecht C, Haioun C, Lepage E, Bastion Y, Tilly H, Bosly A, et al. Placebo-controlled phase III study of lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: factors influencing chemotherapy administration Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *Leuk Lymphoma.* 1997;25:289-300
 191. Fridrik MA, Greil R, Hausmaninger H, Krieger O, Oppitz P, Stoger M, et al. Randomized open label phase III trial of CEOP/IMVP-Dexa alternating chemotherapy and filgrastim versus CEOP/IMVP-Dexa alternating chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL) A multicenter trial by the Austrian Working Group for Medical Tumor Therapy. *Ann Hematol.* 1997;75:135-40
 192. Doorduijn J, Van der Holt B, Van Der Kem F. Randomized trial of colony-stimulating factor (G-CSF) added to CHOP in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 2000
 193. Aviles A, Diaz-Maqueo JC, Talavera A, Nambo MJ, Garcia EL. Effect of granulocyte colony-stimulating factor in patients with diffuse large cell lymphoma treated with intensive chemotherapy. *Leuk Lymphoma.* 1994;15:153-7
 194. Harousseau JL, Witz B, Lioure B, Hunault-Berger M, Desablens B, Delain M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor after intensive consolidation chemotherapy in acute myeloid leukemia: results of a randomized trial of the Groupe Ouest-Est Leucemies Aigues Myeloblastiques. *J Clin Oncol.* 2000;18:780-7
 195. Jaramillo S, Benner A, Krauter J, Martin H, Kindler T, Bentz M, et al. Condensed versus standard schedule of high-dose cytarabine consolidation therapy with pegfilgrastim growth factor support in acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J.* 2017;7(5):e564. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28548643/>
 196. Burnett A, Russell N, Hills R, Hunter A, Kjeldsen L, Yin J, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3360-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23940227/>

197. Dombret H, Chastang C, Fenaux P, Reiffers J, Bordessoule D, Bouabdallah R, et al. A controlled study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients after treatment for acute myelogenous leukemia AML Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 1995;332(25):1678-83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7539109/>
198. Gurion R, Belnik-Plitman Y, Gafter-Gvili A, Paul M, Vidal L, Ben-Bassat I, et al. Colony-stimulating factors for prevention and treatment of infectious complications in patients with acute myelogenous leukemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(6):CD008238. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22696376/>
199. Ohno R, Tomonaga M, Kobayashi T, Kanamaru A, Shirakawa S, Masaoka T, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia. *N Engl J Med*. 1990;323(13):871-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1697646/>
200. Feng X, Lan H, Ruan Y, Li C. Impact on acute myeloid leukemia relapse in granulocyte colony-stimulating factor application: a meta-analysis. *Hematology*. 2018;23(9):581-589. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29516766/>
201. THE IMPACT OF POST-REMISSION GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR USE IN THE PHASE 3 STUDIES OF VENETOCLAX COMBINATION TREATMENTS IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED ACUTE MYELOID LEUKEMIA. 2022;6: URL: https://journals.lww.com/hemasphere/Fulltext/2022/06003/P510__THE_IMPACT_OF_POST_REMISSION_GRANULOCYTE.409.aspx
202. Heil G, Hoelzer D, Sanz MA, Lechner K, Liu Yin JA, Papa G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with de novo acute myeloid leukemia The International Acute Myeloid Leukemia Study Group. *Blood*. 1997;90:4710-8
203. Link H. G-CSF (lenograstim) after chemotherapy for acute myeloid leukemia: A placebo controlled trial. 1996;88(10)
204. Df6hner H, Wei A, Appelbaum F, Craddock C, DiNardo C, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345-1377. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35797463/>
205. Dale D, Crawford J, Klippel Z, Reiner M, Osslund T, Fan E, et al. A systematic literature review of the efficacy, effectiveness, and safety of filgrastim. *Support Care Cancer*. 2018;26(1):7-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28939926/>
206. Geissler K, Koller E, Hubmann E, Niederwieser D, Hinterberger W, Geissler D, et al. Granulocyte colony-stimulating factor as an adjunct to induction chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia--a randomized phase-III study. *Blood*. 1997;90:590-6
207. Holowiecki J, Giebel S, Krzemien S, Krawczyk-Kulis M, Jagoda K, Kopera M, et al. G-CSF administered in time-sequenced setting during remission induction and consolidation therapy of adult acute lymphoblastic leukemia has beneficial influence on early recovery and possibly improves long-term outcome: a randomized multicenter study. *Leuk Lymphoma*. 2002;43:315-25
208. Ottmann OG, Hoelzer D, Gracien E, Ganser A, Kelly K, Reutzel R, et al. Concomitant granulocyte colony-stimulating factor and induction chemoradiotherapy in adult acute lymphoblastic leukemia: a randomized phase III trial. *Blood*. 1995;86:444-50

209. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, Reman O, Sutton L, Turlure P, et al. Efficacy of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in the induction treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: a multicenter randomized study. *Hematol J*. 2004;5:384-94
210. Larson RA, Dodge RK, Linker CA, Stone RM, Powell BL, Lee EJ, et al. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. *Blood*. 1998;92:1556-64
211. Bassan R, Lerede T, Di Bona E, Rossi G, Pogliani E, Rambaldi A, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF, filgrastim) after or during an intensive remission induction therapy for adult acute lymphoblastic leukaemia: effects, role of patient pretreatment characteristics, and costs. *Leuk Lymphoma*. 1997;26:153-61
212. Lyman GH, Yau L, Nakov R, Krendyukov A. A Systematic Literature Review of Overall Survival and Delivered Dose Intensity in Cancer Patients Receiving Chemotherapy and G-CSF in Randomized Control Trials. 2017;130:3424. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000649711983940X>
213. Glaspy J, Daley W, Bondarenko I, Ruty D, Chen J. A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Fixed Dose, Neulasta Active-Controlled Clinical Trial of F-627, a Novel G-CSF, in Women with Breast Cancer Receiving Myelotoxic Chemotherapy. 2021;138:4290. URL: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-145760>
214. Glaspy J, Bondarenko I, Krasnozhan D, Ruty D, Chen J, Fu Y, et al. Efbemalenograstim alfa not inferior to pegfilgrastim in providing neutrophil support in women with breast cancer undergoing myelotoxic chemotherapy: results of a phase 2 randomized, multicenter, open-label trial. *Support Care Cancer*. 2024;32(2):91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38194162/>
215. Zhang Q, Wang Z, Yao W, Wang S, Zhang G, Chen J, et al. A randomized, multicenter phase III Study of once-per-cycle administration of efbemalenograstim alfa (F-627), a novel long-acting rhG-CSF, for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with breast cancer. *BMC Cancer*. 2024;24(1):1143. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39272058/>
216. Crawford J, Kreisman H, Garewal H, Jones SE, Shoemaker D, Pupa MR, et al. The impact of Filgrastim schedule variation on hematopoietic recovery post-chemotherapy. *Ann Oncol*. 1997;8:1117-24
217. Soda H, Oka M, Fukuda M, Kinoshita A, Sakamoto A, Araki J, et al. Optimal schedule for administering granulocyte colony-stimulating factor in chemotherapy-induced neutropenia in non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1996;38:9-12
218. Itamochi H, Irie T, Okada M, al. e. An optimal regimen of G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) treatment after anticancer chemotherapy for patients with gynecologic malignancy. *J Jpn Soc Cancer Ther*. 1995;30:776-780
219. Katakami N, Hasegawa T, Umeda B, Adachi S, Ishii N, Takada Y, et al. [Effect of timing of granulocyte-colony stimulating factor administration on leukopenia induced by systemic chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer--multi-center randomized crossover study]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1996;34:520-8
220. Hofmann WK, Seipelt G, Langenhan S, Reutzel R, Schott D, Schoeffski O, et al. Prospective randomized trial to evaluate two delayed granulocyte colony stimulating factor administration schedules after high-dose cytarabine therapy in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol*. 2002;81:570-4
221. Kish M. Guide to development of practice guidelines. *clin infect dis*. 2001;32:851-854

222. Loibl S, Mueller V, von Minckwitz G, Conrad B, Koehne CH, Kremers S, et al. Comparison of pegfilgrastim on day 2 vs day 4 as primary prophylaxis of intense dose-dense chemotherapy in patients with node-positive primary breast cancer within the prospective, multi-center GAIN study: (GBG 33). *Support Care Cancer*. 2011;19:1789-95
223. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, Tjulandin SA, Barajas-Figueroa LJ, Wiens BL, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol*. 2005;23:1178-84
224. Lyman G, Allcott K, Garcia J, Stryker S, Li Y, Reiner M, et al. The effectiveness and safety of same-day versus next-day administration of long-acting granulocyte colony-stimulating factors for the prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2017;25(8):2619-2629. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28484882/>
225. Weycker D, Barron R, Edelsberg J, Kartashov A, Legg J, Glass A. Risk and consequences of chemotherapy-induced neutropenic complications in patients receiving daily filgrastim: the importance of duration of prophylaxis. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:189. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24767095/>
226. Rajan S, Lyman G, Stearns S, Carpenter W. Effect of primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor use on incidence of neutropenia hospitalizations for elderly early-stage breast cancer patients receiving chemotherapy. *Med Care*. 2011;49(7):649-57. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21478779/>
227. Scott S, Chrischilles E, Link B, Delgado D, Fridman M, Stolshek B. Days of prophylactic filgrastim use to reduce febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy. *J Manag Care Pharm*. 2003;9(2 Suppl):15-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14613340/>
228. Clemons M, Fergusson D, Simos D, Mates M, Robinson A, Califaretti N, et al. A multicentre, randomised trial comparing schedules of G-CSF (filgrastim) administration for primary prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia in early stage breast cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(7):951-957. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325257/>
229. Weycker D, Li X, Tzivelekis S, Atwood M, Garcia J, Li Y, et al. Burden of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia Hospitalizations in US Clinical Practice, by Use and Patterns of Prophylaxis with Colony-Stimulating Factor. *Support Care Cancer*. 2017;25(2):439-447. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27734153/>
230. Weycker D, Hackett J, Edelsberg J, Oster G, Glass A. Are shorter courses of filgrastim prophylaxis associated with increased risk of hospitalization?. *Ann Pharmacother*. 2006;40(3):402-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16492793/>
231. Kochanek M, Schalk E, von Bergwelt-Baildon M, Beutel G, Buchheidt D, Hentrich M, et al. Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2019;98(5):1051-1069. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30796468/>
232. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2005;23:4198-214
233. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, Mascaux C, Meert AP, Jacqy C, et al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic

- cancer patients A systematic review of the literature with meta-analysis. Support Care Cancer. 2002;10:181-8
234. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. J Clin Oncol. 1992;10:316-22
 235. Garcia-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, Lopez-Brea M, Rueda A, Guillem V, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2001;93:31-8
 236. Sun H, Atenafu E, Yeboah E, Reece D, Trudel S, Kukreti V, et al. Intermittent granulocyte colony-stimulating factor for neutropenia management in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone. Leuk Lymphoma. 2015;56(2):407-14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24738975/>
 237. Wierda W, Tambaro F. How I manage CLL with venetoclax-based treatments. Blood. 2020;135(17):1421-1427. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32076705/>
 238. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink A, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med. 2019;380(23):2225-2236. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166681/>
 239. Maschmeyer G, De Greef J, Mellinshoff S, Nosari A, Thiebaut-Bertrand A, Bergeron A, et al. Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). Leukemia. 2019;33(4):844-862. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30700842/>
 240. Palumbo A, Blade J, Boccadoro M, Palladino C, Davies F, Dimopoulos M, et al. How to manage neutropenia in multiple myeloma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2012;12(1):5-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22178143/>
 241. Hu W, Sung T, Jessen B, Thibault S, Finkelstein M, Khan N, et al. Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. Clin Cancer Res. 2016;22(8):2000-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26631614/>
 242. Ettl J. Management of Adverse Events Due to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors. Breast Care (Basel). 2019;14(2):86-92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31798379/>
 243. Spring L, Zangardi M, Moy B, Bardia A. Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. Oncologist. 2017;22(9):1039-1048. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28706010/>
 244. Bas O, Erul E, Guven D, Aksoy S. Infectious complications of cyclin-dependent kinases 4 and 6 inhibitors in patients with hormone-receptor-positive metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Support Care Cancer. 2022;30(11):9071-9078. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35972646/>
 245. Du R, Hu P, Liu Q, Zhang J, Deng G, Hu D, et al. Granulocyte Colony-Stimulating Factor Treatment During Radiotherapy Is Associated With Survival Benefit in Patients With Lung Cancer. Technol Cancer Res Treat. 2018;17:1533033818816076. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31122176/>
 246. Gomes F, Faivre-Finn C, Mistry H, Bezjak A, Pourel N, Fournel P, et al. Safety of G-CSF with concurrent chemo-radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer - Secondary analysis of the randomised phase 3 CONVERT trial. Lung Cancer. 2021;153:165-170. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33545577/>

247. Wang C, Zhu S, Miao C, Wang Y, Chen J, Yuan S, et al. Safety and efficacy of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor during concurrent chemoradiotherapy for small-cell lung cancer: a retrospective, cohort-controlled trial. *BMC Cancer*. 2022;22(1):542. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35562713/>
248. Zou D, Guo M, Zhou Q. A clinical study of pegylated recombinant human granulocyte colony stimulating factor (PEG-rhG-CSF) in preventing neutropenia during concurrent chemoradiotherapy of cervical cancer. *BMC Cancer*. 2021;21(1):661. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34078317/>
249. Aupe9rin A, Le Pe9choux C, Rolland E, Curran W, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2181-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20351327/>
250. Byhardt R, Scott C, Sause W, Emami B, Komaki R, Fisher B, et al. Response, toxicity, failure patterns, and survival in five Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials of sequential and/or concurrent chemotherapy and radiotherapy for locally advanced non-small-cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42(3):469-78. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9806503/>
251. Bunn P, Crowley J, Kelly K, Hazuka M, Beasley K, Upchurch C, et al. Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 1995;13(7):1632-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7602352/>
252. Sheikh H, Colaco R, Lorigan P, Blackhall F, Califano R, Ashcroft L, et al. Use of G-CSF during concurrent chemotherapy and thoracic radiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer safety data from a phase II trial. *Lung Cancer*. 2011;74(1):75-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21353720/>
253. Jahn F, Wf6rmann B, Brandt J, Freidank A, Feyer P, Jordan K. The Prevention and Treatment of Nausea and Vomiting During Tumor Therapy. *Dtsch Arztebl Int*. 2022;(Forthcoming): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35140010/>
254. Jordan K, Jahn F, Aapro M. Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a comprehensive review. *Ann Oncol*. 2015;26:1081-1090
255. Dranitsaris G, Molassiotis A, Clemons M, Roeland E, Schwartzberg L, Dielenseger P, et al. The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol*. 2017;28(6):1260-1267. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28398530/>
256. Warr D. Prognostic factors for chemotherapy induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2014;722:192-6
257. Jordan K, Chan A, Gralla R, Jahn F, Rapoport B, Warr D, et al. 2016 Updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Emetic risk classification and evaluation of the emetogenicity of antineoplastic agents. *Support Care Cancer*. 2017;25(1):271-275. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27501965/>
258. Hesketh P, Kris M, Basch E, Bohlke K, Barbour S, Clark-Snow R, et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(24):2782-2797. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32658626/>
259. Jordan K, Chan A, Gralla R, Jahn F, Rapoport B, Ruhlmann C, et al. Emetic risk classification and evaluation of the emetogenicity of antineoplastic agents-updated MASCC/ESMO

- consensus recommendation. Support Care Cancer. 2023;32(1):53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38129530/>
260. Aapro M, Rugo H, Rossi G, Rizzi G, Borroni ME, Bondarenko I, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. Ann Oncol. 2014;25:1328-33
261. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, Warr DG, Roila F, de Wit R, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. J Clin Oncol. 2003;21:4112-9
262. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie Ma G, Eldridge K, Hipple A, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. Cancer. 2003;97:3090-8
263. Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S, Kim HK, Park K, Jordan K, et al. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. Ann Oncol. 2006;17:1000-6
264. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, Muss HB, Herrstedt J, Eisenberg PD, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. J Clin Oncol. 2005;23:2822-30
265. Grunberg S, Chua D, Maru A, Dinis J, DeVandry S, Boice JA, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol--EASE. J Clin Oncol. 2011;29:1495-501
266. Hata A, Okamoto I, Inui N, Okada M, Morise M, Akiyoshi K, et al. Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Fosnetupitant Versus Fosaprepitant for Prevention of Highly Emetogenic Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: CONSOLE. J Clin Oncol. 2022;40(2):180-188. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34793245/>
267. Matsuura K, Tsurutani J, Inoue K, Tanabe Y, Taira T, Kubota K, et al. A phase 3 safety study of fosnetupitant as an antiemetic in patients receiving anthracycline and cyclophosphamide: CONSOLE-BC. Cancer. 2022;128(8):1692-1698. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35045185/>
268. Abe M, Hirashima Y, Kasamatsu Y, Kado N, Komeda S, Kuji S, et al. Efficacy and safety of olanzapine combined with aprepitant, palonosetron, and dexamethasone for preventing nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy in gynecological cancer: KCOG-G1301 phase II trial. Support Care Cancer. 2016;24(2):675-682. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26130365/>
269. Navari R, Qin R, Ruddy K, Liu H, Powell S, Bajaj M, et al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. N Engl J Med. 2016;375(2):134-42. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27410922/>
270. Zhou J, Huang L, Jin S, Xu C, Frey B, Ma H, et al. Olanzapine combined with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonist (5-HT₃ RA) plus dexamethasone for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in high and moderate emetogenic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. ESMO Open. 2020;5(1): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32079622/>

271. Wang D, Chen Y, Zhang Y, Shen Y. The Balance Between the Effectiveness and Safety for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting of Different Doses of Olanzapine (10 mg Versus 5 mg): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2021;11:705866. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34660273/>
272. Chow R, Navari R, Terry B, DeAngelis C, Prsic E. Olanzapine 5 mg vs 10 mg for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a network meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2022;30(2):1015-1018. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34613472/>
273. Jantunen IT, Kataja VV, Muhonen TT. An overview of randomised studies comparing 5-HT3 receptor antagonists to conventional anti-emetics in the prophylaxis of acute chemotherapy-induced vomiting. *Eur J Cancer.* 1997;33:66-74
274. Hesketh PJ, Sanz-Altamira P, Bushey J, Hesketh AM. Prospective evaluation of the incidence of delayed nausea and vomiting in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2012;20:1043-7
275. Jordan K, Blethtermann L, Hinke A, Mfcller-Tidow C, Jahn F. Is the addition of a neurokinin-1 receptor antagonist beneficial in moderately emetogenic chemotherapy?-a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2018;26(1):21-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28861627/>
276. Piechotta V, Adams A, Haque M, Scheckel B, Kreuzberger N, Monsef I, et al. Antiemetics for adults for prevention of nausea and vomiting caused by moderately or highly emetogenic chemotherapy: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;11:CD012775. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34784425/>
277. Gralla R, Jordan K, Rapoport B, Street JC, Carides A. Assessing the magnitude of antiemetic benefit with the addition of the NK1 receptor antagonist (NK1) aprepitant for all platinum agents: Analysis of 1,872 patients (pts) in prospective randomized clinical phase III trials (RCTs). *J Clin Oncol.* 2010;28:9057
278. Hesketh PJ, Schwartzberg L, Modiano M, Arora S, Poma A, Schnading I. Efficacy and safety of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in moderately emetogenic chemotherapy (MEC). *J Clin Oncol Suppl.* #9622. 2015
279. Ito Y, Karayama M, Inui N, Kuroishi S, Nakano H, Nakamura Y, et al. Aprepitant in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving carboplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer.* 2014;84:259-64
280. Tanioka M, Kitao A, Matsumoto K, Shibata N, Yamaguchi S, Fujiwara K, et al. A randomised, placebo-controlled, double-blind study of aprepitant in nondrinking women younger than 70 years receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer.* 2013;109:859-65
281. Yahata H, Kobayashi H, Sonoda K, Shimokawa M, Ohgami T, Saito T, et al. Efficacy of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting with a moderately emetogenic chemotherapy regimen: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study in patients with gynecologic cancer receiving paclitaxel and carboplatin. *Int J Clin Oncol.* 2015
282. Weinstein C, Jordan K, Green SA, Camacho E, Khanani S, Beckford-Brathwaite E, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: results of a randomized, double-blind phase III trial. *Ann Oncol.* 2016;27:172-8
283. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, Palmas M, Alyasova A, Bondarenko I, et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-

- induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol.* 2014;25:1340-6
284. Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, Basch E, Chesney M, Clark-Snow RA, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2016;34:381-6
285. Herrstedt J, Roila F, Warr D, Celio L, Navari R, Hesketh P, et al. 2016 Updated MASCC/ESMO Consensus Recommendations: Prevention of Nausea and Vomiting Following High Emetic Risk Chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2017;25(1):277-288. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27443154/>
286. Hashimoto H, Abe M, Tokuyama O, Mizutani H, Uchitomi Y, Yamaguchi T, et al. Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):242-249. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31838011/>
287. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, Taylor A, Brown C, Hardwick JS, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. *Support Care Cancer.* 2010;18:423-31
288. Swenerton K, Jeffrey J, Stuart G, Roy M, Krepart G, Carmichael J, et al. Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 1992;10:718-26
289. Hannigan EV, Green S, Alberts DS, O'Toole R, Surwit E. Results of a Southwest Oncology Group phase III trial of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. *Oncology.* 1993;50 Suppl 2:2-9
290. Yahata H, Sonoda K, Kobayashi H, Shimokawa M, Ohgami T, Saito T, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting with a moderately emetogenic chemotherapy: A multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study in Japanese gynecologic patients receiving paclitaxel and carboplatin. *Ann Oncol.* 2014;25 (4): iv518
291. Scotte F, Schwartzberg L, Iihara H, Aapro M, Gralla R, Hesketh P, et al. 2023 updated MASCC/ESMO Consensus recommendations: Prevention of nausea and vomiting following moderately emetic risk antineoplastic agents. *Support Care Cancer.* 2023;32(1):45. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38114821/>
292. Spring L, Nakajima E, Hutchinson J, Viscosi E, Blouin G, Weekes C, et al. Sacituzumab Govitecan for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Overview and Management of Potential Toxicities. *Oncologist.* 2021;26(10):827-834. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34176192/>
293. Bardia A, Hurvitz S, Tolane S, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1529-1541. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33882206/>
294. Hesketh PJ, Wright O, Rosati G, Russo M, Levin J, Lane S, et al. Single-dose intravenous casopitant in combination with ondansetron and dexamethasone for the prevention of oxaliplatin-induced nausea and vomiting: a multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, two arm, parallel group study. *Support Care Cancer.* 2012;20:1471-8
295. Nishimura J, Satoh T, Fukunaga M, Takemoto H, Nakata K, Ide Y, et al. Combination antiemetic therapy with aprepitant/fosaprepitant in patients with colorectal cancer receiving

- oxaliplatin-based chemotherapy (SENRI trial): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Eur J Cancer*. 2015;51:1274-82
296. Is an antiemetic prophylactic treatment needed for patients submitted to consecutive days of 5-fluorouracil? An observational study. *Tumori*. 2001;87(6):379-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11989589/>
 297. Olver I, Clark-Snow R, Ruhlmann C, Garcia-Del-Barrio M, Schwartzberg L, Rapoport B, et al. 2023 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: controlling nausea and vomiting with chemotherapy of low or minimal emetic potential. *Support Care Cancer*. 2023;32(1):37. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38110581/>
 298. Albany C, Brames MJ, Fausel C, Johnson CS, Picus J, Einhorn LH. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III cross-over study evaluating the oral neurokinin-1 antagonist aprepitant in combination with a 5HT3 receptor antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors receiving 5-day cisplatin combination chemotherapy regimens: a hoosier oncology group study. *J Clin Oncol*. 2012;30:3998-4003
 299. Jordan K, Kinitz I, Voigt W, Behlendorf T, Wolf HH, Schmoll HJ. Safety and efficacy of a triple antiemetic combination with the NK-1 antagonist aprepitant in highly and moderately emetogenic multiple-day chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2009;45:1184-7
 300. Olver IN, Grimison P, Chatfield M, Stockler MR, Toner GC, Gebiski V, et al. Results of a 7-day aprepitant schedule for the prevention of nausea and vomiting in 5-day cisplatin-based germ cell tumor chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2013;21:1561-8
 301. Einhorn LH, Brames MJ, Dreicer R, Nichols CR, Cullen MT, Bubalo J. Palonosetron plus dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving multiple-day cisplatin chemotherapy for germ cell cancer. *Support Care Cancer*. 2007;15:1293-300
 302. Rapoport B, Herrstedt J, Snow R, Radhakrishnan V, Saito M, Navari R, et al. 2023 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of nausea and vomiting following multiple-day chemotherapy, high-dose chemotherapy, and breakthrough nausea and vomiting. *Support Care Cancer*. 2023;32(1):36. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38105286/>
 303. Zhao Y, Yang Y, Gao F, Hu C, Zhong D, Lu M, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of olanzapine plus triple antiemetic regimen for the prevention of multiday highly emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting (OFFER study). 2022;101771. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589537022005004>
 304. Schmitt T, Goldschmidt H, Neben K, Freiburger A, Husing J, Gronkowski M, et al. Aprepitant, Granisetron, and Dexamethasone for Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting After High-Dose Melphalan in Autologous Transplantation for Multiple Myeloma: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2014
 305. Stiff PJ, Fox-Geiman MP, Kiley K, Rychlik K, Parthasarathy M, Fletcher-Gonzalez D, et al. Prevention of nausea and vomiting associated with stem cell transplant: results of a prospective, randomized trial of aprepitant used with highly emetogenic preparative regimens. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:49-55 e1
 306. Clemmons A, Orr J, Andrick B, Gandhi A, Sportes C, DeRemer D. Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Fosaprepitant, Ondansetron, Dexamethasone (FOND) Versus FOND Plus Olanzapine (FOND-O) for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients with Hematologic Malignancies Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy and Hematopoietic Cell Transplantation Regimens: The FOND-O Trial. *Biol*

- Blood Marrow Transplant. 2018;24(10):2065-2071. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29906570/>
307. Trifilio S, Welles C, Seeger K, Mehta S, Fishman M, McGowan K, et al. Olanzapine Reduces Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting Compared With Aprepitant in Myeloma Patients Receiving High-dose Melphalan Before Stem Cell Transplantation: A Retrospective Study. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017;17(9):584-589. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28694084/>
308. Morrow GR, Roscoe JA, Hynes HE, Flynn PJ, Pierce HI, Burish T. Progress in reducing anticipatory nausea and vomiting: a study of community practice. Support Care Cancer. 1998;6:46-50
309. Aapro MS, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. Support Care Cancer. 2005;13:117-21
310. Klein J, Griffiths P. Acupressure for nausea and vomiting in cancer patients receiving chemotherapy. Br J Community Nurs. 2004;9(9):383-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15389150/>
311. Konno R. Cochrane review summary for cancer nursing: acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea or vomiting. Cancer Nurs. 2010;33(6):479-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20975347/>
312. Aapro M. 5-HT₃ receptor antagonists: are they all the same? Management of nausea and vomiting: revisiting the role of the 5-HT₃ receptor antagonists. Cancer Today. 2002;3-15
313. Hesketh PJ, Younger J, Sanz-Altamira P, Hayden M, Bushey J, Trainor B, et al. Aprepitant as salvage antiemetic therapy in breast cancer patients receiving doxorubicin and cyclophosphamide. Support Care Cancer. 2009;17:1065-70
314. Navari RM, Nagy CK, Gray SE. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. Support Care Cancer. 2013;21:1655-63
315. Chanthawong S, Subongkot S, Sookprasert A. Effectiveness of olanzapine for the treatment of breakthrough chemotherapy induced nausea and vomiting. J Med Assoc Thai. 2014;97:349-55
316. Hocking CM, Kichenadasse G. Olanzapine for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. Support Care Cancer. 2014;22:1143-51
317. Chow R, Herrstedt J, Aapro M, Chiu L, Lam H, Prsic E, et al. Olanzapine for the prophylaxis and rescue of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review, meta-analysis, cumulative meta-analysis and fragility assessment of the literature. Support Care Cancer. 2021;29(7):3439-3459. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33442782/>
318. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirkbride P, Hesketh PJ, Chinnery LW, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 1999;17:2971-94
319. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, Charu V, Hajdenberg J, Cartmell A, et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. Cancer. 2003;98:2473-82
320. Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, Sleeboom H, Mezger J, Peschel C, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately

- emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol.* 2003;14:1570-7
321. Saito M, Aogi K, Sekine I, Yoshizawa H, Yanagita Y, Sakai H, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:115-24
 322. Morganroth J, Flaharty KK, Parisi S, Moresino C. Effect of single doses of IV palonosetron, up to 225 mg, on the QTc interval duration: a double-blind, randomized, parallel group study in healthy volunteers. *Support Care Cancer.* 2015
 323. Piraccini E, Dima V, Maitan S. Persistent hiccups after cervical facet dexamethasone injections. *Minerva Anestesiol.* 2019;85(11):1246-1247. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31238643/>
 324. Natale J, Spinelli T, Calcagnile S, Lanzarotti C, Rossi G, Cox D, et al. Drug-drug interaction profile of components of a fixed combination of netupitant and palonosetron: Review of clinical data. *J Oncol Pharm Pract.* 2016;22(3):485-95. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25998320/>
 325. Loos WJ, de Wit R, Freedman SJ, Van Dyck K, Gambale JJ, Li S, et al. Aprepitant when added to a standard antiemetic regimen consisting of ondansetron and dexamethasone does not affect vinorelbine pharmacokinetics in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007;59:407-12
 326. Aapro MS, Walko CM. Aprepitant: drug-drug interactions in perspective. *Ann Oncol.* 2010;21:2316-23
 327. Ioannidis JP, Hesketh PJ, Lau J. Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence. *J Clin Oncol.* 2000;18:3409-22
 328. Grunberg SM. Antiemetic activity of corticosteroids in patients receiving cancer chemotherapy: dosing, efficacy, and tolerability analysis. *Ann Oncol.* 2007;18:233-40
 329. Roila F, Tonato M, Cognetti F, Cortesi E, Favalli G, Marangolo M, et al. Prevention of cisplatin-induced emesis: a double-blind multicenter randomized crossover study comparing ondansetron and ondansetron plus dexamethasone. *J Clin Oncol.* 1991;9:675-8
 330. Vardy J, Chiew KS, Galica J, Pond GR, Tannock IF. Side effects associated with the use of dexamethasone for prophylaxis of delayed emesis after moderately emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer.* 2006;94:1011-5
 331. Lee G, Oh SY, Kang MH, Kang JH, Park SH, Hwang IG, et al. Treatment of Dexamethasone-Induced Hiccup in Chemotherapy Patients by Methylprednisolone Rotation. 2013;18:1229. URL: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0224>
 332. Go S, Koo D, Kim ST, Song H, Kim RB, Jang J, et al. Antiemetic Corticosteroid Rotation from Dexamethasone to Methylprednisolone to Prevent Dexamethasone-Induced Hiccup in Cancer Patients Treated with Chemotherapy: A Randomized, Single-Blind, Crossover Phase III Trial. 2017;22:1354. URL: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0129>
 333. Schubert M, Schmitt M, Wang L, Ramos C, Jordan K, Mfeller-Tidow C, et al. Side-effect management of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy. *Ann Oncol.* 2021;32(1):34-48. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33098993/>
 334. Celio L, Cortinovis D, Cogoni A, Cavanna L, Martelli O, Carnio S, et al. Dexamethasone-Sparing Regimens with Oral Netupitant and Palonosetron for the Prevention of Emesis Caused

- by High-Dose Cisplatin: A Randomized Noninferiority Study. *Oncologist*. 2021;26(10):e1854-e1861. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34101934/>
335. Climent MA, Palau J, Ruiz A, Soriano V, Aznar E, Olmos T, et al. The antiemetic efficacy of granisetron plus dexamethasone, haloperidol and loracepam in breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy with peripheral blood stem-cell support. *Support Care Cancer*. 1998;6:287-90
 336. Gralla RJ, Itri LM, Pisko SE, Squillante AE, Kelsen DP, Braun DW, et al. Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 1981;305:905-9
 337. Isola S, Hussain A, Dua A, Singh K, Adams N. Metoclopramide. *StatPearls*. 2022; URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30137802>
 338. Alderman B, Hui D, Mukhopadhyay S, Bouleuc C, Case A, Amano K, et al. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) expert opinion/consensus guidance on the use of cannabinoids for gastrointestinal symptoms in patients with cancer. *Support Care Cancer*. 2022;31(1):39. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36525085/>
 339. Tramer MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ*. 2001;323:16-21
 340. Whiting P, Wolff R, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez A, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(24):2456-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26103030/>
 341. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburgh J, Barbato L, Carter F, Yang H, et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(3):533-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17355735/>
 342. Grimison P, Mersiades A, Kirby A, Lintzeris N, Morton R, Haber P, et al. Oral THC:CBD cannabis extract for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomised, placebo-controlled, phase II crossover trial. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1553-1560. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32801017/>
 343. Warr D, Hesketh P. Cannabinoids as antiemetics: everything that's old is new again. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1425-1426. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32860877/>
 344. Cannabis \u2013 Die Pharmakologie. 2020;160:58
 345. Abdel-Aziz H, Windeck T, Ploch M, Verspohl EJ. Mode of action of gingerols and shogaols on 5-HT₃ receptors: binding studies, cation uptake by the receptor channel and contraction of isolated guinea-pig ileum. *Eur J Pharmacol*. 2006;530:136-43
 346. Walstab J, Kruger D, Stark T, Hofmann T, Demir IE, Ceyhan GO, et al. Ginger and its pungent constituents non-competitively inhibit activation of human recombinant and native 5-HT₃ receptors of enteric neurons. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25:439-47, e302
 347. Patel P, Robinson P, Devine K, Positano K, Cohen M, Gibson P, et al. Prevention and treatment of anticipatory chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients and hematopoietic stem cell recipients: Clinical practice guideline update. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(5):e28947. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33686754/>
 348. Patel P, Robinson P, Thackray J, Flank J, Holdsworth M, Gibson P, et al. Guideline for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients:

- A focused update. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(10): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28453189/>
349. Patel P, Paw Cho Sing E, Dupuis L. Safety of clinical practice guideline-recommended antiemetic agents for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(2):97-110. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30640557/>
 350. Dupuis L, Boodhan S, Sung L, Portwine C, Hain R, McCarthy P, et al. Guideline for the classification of the acute emetogenic potential of antineoplastic medication in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(2):191-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21465637/>
 351. Nava T, Ansari M, Dalle J, de Heredia C, Gfcngf6r T, Trigos E, et al. Supportive care during pediatric hematopoietic stem cell transplantation: beyond infectious diseases A report from workshops on supportive care of the Pediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(6):1126-1136. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32029909/>
 352. Keefe D, Anthony L. Tyrosine kinase inhibitors and gut toxicity: a new era in supportive care. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2008;2:19-21
 353. Schmidt-Hieber M, Bierwirth J, Buchheidt D, Cornely O, Hentrich M, Maschmeyer G, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: 2017 updated evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2018;97(1):31-49. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29177551/>
 354. Kist M, Mauch H, Podbielski A, Herrmann M, Kniehl E. MIQ 09: Gastrointestinale Infektionen. 2013
 355. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:431-55
 356. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 2:1-26
 357. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB, et al. Executive summary: a guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). *Clin Infect Dis*. 2013;57:485-8
 358. Saltz LB, Douillard JY, Pirotta N, Alakl M, Gruia G, Awad L, et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin for metastatic colorectal cancer: a new survival standard. *Oncologist*. 2001;6:81-91
 359. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub J, Cervantes G, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: phase III trial results. *J Clin Oncol*. 2002;20(12):2812-23. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12065558/>
 360. Chau I, Norman A, Cunningham D, Tait D, Ross P, Iveson T, et al. A randomised comparison between 6 months of bolus fluorouracil/leucovorin and 12 weeks of protracted venous infusion fluorouracil as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2005;16(4):549-57. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15695501/>

361. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007;25:1670-6
362. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25:4779-86
363. Wang-Gillam A, Li C, Bodoky G, Dean A, Shan Y, Jameson G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10018):545-557. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26615328/>
364. Cassidy J, Clarke S, Dedaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):2006-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18421053/>
365. Al-Batran S, Homann N, Pauligk C, Goetze T, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393(10184):1948-1957. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30982686/>
366. Johnston S, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao Z, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020;38(34):3987-3998. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32954927/>
367. Dickler M, Tolane S, Rugo H, Corte9s J, Die9ras V, Patt D, et al. MONARCH 1, A Phase II Study of Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 Inhibitor, as a Single Agent, in Patients with Refractory HR. *Clin Cancer Res*. 2017;23(17):5218-5224. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28533223/>
368. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013;31:3327-34
369. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylk C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378:1931-9
370. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylk C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007;370:2103-11
371. Miles DW, Chan A, Dirix LY, Cortes J, Pivot X, Tomczak P, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:3239-47
372. Dimopoulos M, Goldschmidt H, Niesvizky R, Joshua D, Chng W, Oriol A, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1327-1337. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28843768/>

373. Brummendorf TH, Cortes JE, de Souza CA, Guilhot F, Duvillie L, Pavlov D, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial. *Br J Haematol*. 2015;168:69-81
374. Smith DC, Smith MR, Sweeney C, Elfiky AA, Logothetis C, Corn PG, et al. Cabozantinib in patients with advanced prostate cancer: results of a phase II randomized discontinuation trial. *J Clin Oncol*. 2013;31:412-9
375. Vaishampayan U. Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. *Curr Oncol Rep*. 2013;15:76-82
376. Shaw AT, Engelman JA. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;370:2537-9
377. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*. 2011;29:2011-9
378. Ellis P, Shepherd F, Millward M, Perrone F, Seymour L, Liu G, et al. Dacomitinib compared with placebo in pretreated patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NCIC CTG BR26): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1379-88. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25439692/>
379. Flinn I, Hillmen P, Montillo M, Nagy Z, Ille9s c1, Etienne G, et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. *Blood*. 2018;132(23):2446-2455. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30287523/>
380. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369:507-16
381. Flinn IW, Kahl BS, Leonard JP, Furman RR, Brown JR, Byrd JC, et al. Idelalisib, a selective inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase-delta, as therapy for previously treated indolent non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2014;123:3406-13
382. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 2014;370:1008-18
383. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:711-23
384. Andrews S, Holden R. Characteristics and management of immunerelated adverse effects associated with ipilimumab, a new immunotherapy for metastatic melanoma. *Cancer Manag Res*. 2012;4:299-307
385. Cameron D, Casey M, Press M, Lindquist D, Pienkowski T, Romieu CG, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;112:533-43
386. Schlumberger M, Tahara M, Wirth L, Robinson B, Brose M, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(7):621-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25671254/>
387. Saura C, Oliveira M, Feng Y, Dai M, Chen S, Hurvitz S, et al. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(27):3138-3149. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32678716/>

388. Cottin V, Martinez F, Jenkins R, Belperio J, Kitamura H, Molina-Molina M, et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases: data from the randomized controlled INBUILD trial. *Respir Res.* 2022;23(1):85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35392908/>
389. Peeters M, Price T, Cervantes A, Sobrero A, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4706-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20921462/>
390. Modest D, Martens U, Riera-Knorrenschild J, Greeve J, Florschütz A, Wessendorf S, et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of. *J Clin Oncol.* 2019;37(35):3401-3411. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31609637/>
391. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):122-131. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28581356/>
392. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381:303-12
393. Escudier B, Lassau N, Angevin E, Soria JC, Chami L, Lamuraglia M, et al. Phase I trial of sorafenib in combination with IFN alpha-2a in patients with unresectable and/or metastatic renal cell carcinoma or malignant melanoma. *Clin Cancer Res.* 2007;13:1801-9
394. Beck J, Procopio G, Bajetta E, Keilholz U, Negrier S, Szczylik C, et al. Final results of the European Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (EU-ARCCS) expanded-access study: a large open-label study in diverse community settings. *Ann Oncol.* 2011;22:1812-23
395. Kane RC, Farrell AT, Saber H, Tang S, Williams G, Jee JM, et al. Sorafenib for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Clinical Cancer Research.* 2006;12:7271-8
396. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine.* 2007;356:115-24
397. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:757-63
398. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, de la Fouchardiere C, Tennvall J, Awada A, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:897-905
399. Campbell MJ, Seib CD, Gosnell J. Vandetanib and the management of advanced medullary thyroid cancer. *Curr Opin Oncol.* 2013;25:39-43
400. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausova J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012;30:3499-506
401. Stingl JC, Bartels H, Viviani R, Lehmann ML, Brockmoller J. Relevance of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms for drug dosing: A quantitative systematic review. *Pharmacol Ther.* 2014;141:92-116
402. Wasserman E, Myara A, Lokiec F, Goldwasser F, Trivin F, Mahjoubi M, et al. Severe CPT-11 toxicity in patients with Gilbert's syndrome: two case reports. *Ann Oncol.* 1997;8:1049-51

403. Kadakol A, Ghosh SS, Sappal BS, Sharma G, Chowdhury JR, Chowdhury NR. Genetic lesions of bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase (UGT1A1) causing Crigler-Najjar and Gilbert syndromes: correlation of genotype to phenotype. *Hum Mutat.* 2000;16:297-306
404. Karas S, Innocenti F. All You Need to Know About. *JCO Oncol Pract.* 2022;18(4):270-277. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34860573/>
405. Morel A, Boisdron-Celle M, Fey L, Soulie P, Craipeau MC, Traore S, et al. Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluorouracil tolerance. *Mol Cancer Ther.* 2006;5:2895-904
406. Offer SM, Fossum CC, Wegner NJ, Stuflesser AJ, Butterfield GL, Diasio RB. Comparative functional analysis of DPYD variants of potential clinical relevance to dihydropyrimidine dehydrogenase activity. *Cancer Res.* 2014;74:2545-54
407. van Kuilenburg AB, Meinsma R, Zonnenberg BA, Zoetekouw L, Baas F, Matsuda K, et al. Dihydropyrimidinase deficiency and severe 5-fluorouracil toxicity. *Clin Cancer Res.* 2003;9:4363-7
408. Amstutz U, Offer SM, Sistonen J, Joerger M, Diasio RB, Largiader CR. Polymorphisms in MIR27A associated with early-onset toxicity in fluoropyrimidine-based chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2015
409. Pullarkat ST, Stoehlmacher J, Ghaderi V, Xiong YP, Ingles SA, Sherrod A, et al. Thymidylate synthase gene polymorphism determines response and toxicity of 5-FU chemotherapy. *Pharmacogenomics J.* 2001;1:65-70
410. Lecomte T, Ferraz JM, Zinzindohoue F, Lorient MA, Tregouet DA, Landi B, et al. Thymidylate synthase gene polymorphism predicts toxicity in colorectal cancer patients receiving 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2004;10:5880-8
411. Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, Deenen MJ, Froehlich TK, Amstutz U, et al. Clinical relevance of DPYD variants c1679T>G, c1236G>A/HapB3, and c1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2015;16:1639-50
412. Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, Sechterberger MK, Severens JL, Boot H, et al. Upfront Genotyping of DPYD*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis. *J Clin Oncol.* 2016;34:227-34
413. Launay M, Dahan L, Duval M, Rodallec A, Milano G, Duluc M, et al. Beating the odds: efficacy and toxicity of dihydropyrimidine dehydrogenase-driven adaptive dosing of 5-FU in patients with digestive cancer. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81:124-30
414. Henricks L, Lunenburg C, de Man F, Meulendijks D, Frederix G, Kienhuis E, et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1459-1467. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30348537/>
415. Amstutz U, Henricks L, Offer S, Barbarino J, Schellens J, Swen J, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(2):210-216. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29152729/>
416. Antoun S, Boige V, Ducreux M, Paintain M, Martin van't Hof Enslen M, Steenhout P, et al. Protective effect of an enteral formula containing TGF-beta2 in the prevention of chemotherapy-induced diarrhoea: a pilot study. *e-SPEN.* 2009;4:e348-50

417. Bozzetti F, Biganzoli L, Gavazzi C, Cappuzzo F, Carnaghi C, Buzzoni R, et al. Glutamine supplementation in cancer patients receiving chemotherapy: a double-blind randomized study. *Nutrition*. 1997;13:748-51
418. Coghlin Dickson T, Wong R, offrin R, Shizuru J, Johnston L, Hu W, et al. Effect of oral glutamine supplementation during bone marrow transplantation. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2000;24:61-66
419. Coyle VM, Lungulescu D, Toganel C, Niculescu A, Pop S, Ciuleanu T, et al. A randomised double-blind placebo-controlled phase II study of AGI004 for control of chemotherapy-induced diarrhoea. *Br J Cancer*. 2013;108:1027-33
420. Daniele B, Perrone F, Gallo C, Pignata S, De Martino S, De Vivo R, et al. Oral glutamine in the prevention of fluorouracil induced intestinal toxicity: a double blind, placebo controlled, randomised trial. *Gut*. 2001;48:28-33
421. de Jong FA, Kehrer DF, Mathijssen RH, Creemers GJ, de Bruijn P, van Schaik RH, et al. Prophylaxis of irinotecan-induced diarrhea with neomycin and potential role for UGT1A1*28 genotype screening: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Oncologist*. 2006;11:944-54
422. Hoff PM, Saragiotto DF, Barrios CH, Del Giglio A, Coutinho AK, Andrade AC, et al. Randomized Phase III Trial Exploring the Use of Long-Acting Release Octreotide in the Prevention of Chemotherapy-Induced Diarrhea in Patients With Colorectal Cancer: The LARCID Trial. *J Clin Oncol*. 2014
423. Jebb SA, Marcus R, Elia M. A pilot study of oral glutamine supplementation in patients receiving bone marrow transplants. *Clin Nutr*. 1995;14:162-5
424. Jebb SA, Osborne RJ, Maughan TS, Mohideen N, Mack P, Mort D, et al. 5-fluorouracil and folinic acid-induced mucositis: no effect of oral glutamine supplementation. *British journal of cancer*. 1994;70:732-5
425. Karthaus M, Ballo H, Abenhardt W, Steinmetz T, Geer T, Schimke J, et al. Prospective, double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized phase III study with orally administered budesonide for prevention of irinotecan (CPT-11)-induced diarrhea in patients with advanced colorectal cancer. *Oncology*. 2005;68:326-32
426. Li Y, Ping X, Yu B, Liu F, Ni X, Li J. Clinical trial: pophylactic intravenous alanyl-glutamine reduces the severity of gastrointestinal toxicity induced by chemotherapy: a randomised crossover trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009
427. Middleton G, Brown S, Lowe C, Maughan T, Gwyther S, Oliver A, et al. A randomised phase III trial of the pharmacokinetic biomodulation of irinotecan using oral ciclosporin in advanced colorectal cancer: results of the Panitumumab, Irinotecan & Ciclosporin in COLOrectal cancer therapy trial (PICCOLO). *Eur J Cancer*. 2013;49:3507-16
428. Osterlund P, Ruotsalainen T, Korpela R, Saxelin M, Ollus A, Valta P, et al. Lactobacillus supplementation for diarrhoea related to chemotherapy of colorectal cancer: a randomised study. *Br J Cancer*. 2007;97:1028-34
429. Pytlik R, Benes P, Patorkova M, Chocenska E, Gregora E, Prochazka B, et al. Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Bone Marrow Transplant*. 2002;30:953-61
430. Sornsuvit C, Komindr S, Chuncharunee S, Wanikiat P, Archararit N, Santanirand P. Pilot Study: effects of parenteral glutamine dipeptide supplementation on neutrophil functions and

- prevention of chemotherapy-induced side-effects in acute myeloid leukaemia patients. *J Int Med Res.* 2008;36:1383-91
431. Tamura T, Yasutake K, Nishisaki H, Nakashima T, Horita K, Hirohata S, et al. Prevention of irinotecan-induced diarrhea by oral sodium bicarbonate and influence on pharmacokinetics. *Oncology.* 2004;67:327-37
 432. Ychou M, Douillard JY, Rougier P, Adenis A, Mousseau M, Dufour P, et al. Randomized comparison of prophylactic antidiarrheal treatment versus no prophylactic antidiarrheal treatment in patients receiving CPT-11 (irinotecan) for advanced 5-FU-resistant colorectal cancer: an open-label multicenter phase II study. *Am J Clin Oncol.* 2000;23:143-8
 433. Barcenas C, Hurvitz S, Di Palma J, Bose R, Chien A, Iannotti N, et al. Improved tolerability of neratinib in patients with HER2-positive early-stage breast cancer: the CONTROL trial. *Ann Oncol.* 2020;31(9):1223-1230. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32464281/>
 434. Kee BK, Morris JS, Slack RS, Crocenzi T, Wong L, Esparaz B, et al. A phase II, randomized, double blind trial of calcium aluminosilicate clay versus placebo for the prevention of diarrhea in patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan. *Support Care Cancer.* 2014
 435. Qin Y, Wang N, Chen F, Han X, Zhu Y, Rang Y, et al. Effects of cyclosporin A on the pharmacokinetics and toxicities of irinotecan mediated by UGT1A1. *Pharmazie.* 2020;75(5):186-190. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32393425/>
 436. Rotovnik Kozjek N, Kompan L, Soeters P, Oblak I, Mlakar Mastnak D, Mo\u017eina B, et al. Oral glutamine supplementation during preoperative radiochemotherapy in patients with rectal cancer: a randomised double blinded, placebo controlled pilot study. *Clin Nutr.* 2011;30(5):567-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21733605/>
 437. Sabry N, Naguib T, Kabel A, Khafagy E, Arab H, Almorsy W. Ameliorative Potential of L-Alanyl L-Glutamine Dipeptide in Colon Cancer Patients Receiving Modified FOLFOX-6 Regarding the Incidence of Diarrhea, the Treatment Response, and Patients' Survival: A Randomized Controlled Trial. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(3): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35334570/>
 438. Altman B, Stine Z, Dang C. From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(10):619-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27492215/>
 439. Rubin JS, Osada H, Finch PW, Taylor WG, Rudikoff S, Aaronson SA. Purification and characterization of a newly identified growth factor specific for epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86:802-6
 440. Bradstock KF, Link E, Collins M, Di Iulio J, Lewis ID, Schwarzer A, et al. A randomized trial of prophylactic palifermin on gastrointestinal toxicity after intensive induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2014;167:618-25
 441. Namikawa T, Munekage E, Maeda H, Kitagawa H, Kobayashi M, Hanazaki K. Feasibility study of supportive care using lafutidine, a histamine H2 receptor antagonist, to prevent gastrointestinal toxicity during chemotherapy for gastric cancer. *Anticancer Res.* 2014;34(12):7297-301. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25503163/>
 442. Gupta E, Safa AR, Wang X, Ratain MJ. Pharmacokinetic modulation of irinotecan and metabolites by cyclosporin A. *Cancer Res.* 1996;56:1309-14
 443. Sun J, Wang H, Hu H. Glutamine for chemotherapy induced diarrhea: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2012;21:380-5

444. Takeda Y, Kobayashi K, Akiyama Y, Soma T, Handa S, Kudoh S, et al. Prevention of irinotecan (CPT-11)-induced diarrhea by oral alkalization combined with control of defecation in cancer patients. *Int J Cancer*. 2001;92:269-75
445. Donnet-Hughes A, Duc N, Serrant P, Vidal K, Schiffrin EJ. Bioactive molecules in milk and their role in health and disease: the role of transforming growth factor-beta. *Immunol Cell Biol*. 2000;78:74-9
446. Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:839-49
447. Pox CP, Schmiegeler W. [German S3-guideline colorectal carcinoma]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013;138:2545
448. Mego M, Chovanec J, Vochyanova-Andrezaiova I, Konkolovsky P, Mikulova M, Reckova M, et al. Prevention of irinotecan induced diarrhea by probiotics: A randomized double blind, placebo controlled pilot study. *Complement Ther Med*. 2015;23(3):356-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26051570/>
449. Wardill H, Van Sebille Y, Ciorba M, Bowen J. Prophylactic probiotics for cancer therapy-induced diarrhoea: a meta-analysis. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2018;12(2):187-197. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29547491/>
450. Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, Diaz A, Davidson EJ. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2002;47:2625-34
451. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33 Suppl 2:S17-25
452. Alam NH, Meier R, Schneider H, Sarker SA, Bardhan PK, Mahalanabis D, et al. Partially hydrolyzed guar gum-supplemented oral rehydration solution in the treatment of acute diarrhea in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;31:503-7
453. Redman M, Ward E, Phillips R. The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2014;25(10):1919-1929. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24618152/>
454. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;307:1959-69
455. Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, Thorlund K, Vandvik PO, Loeb M, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157:878-88
456. Allen SJ, Wareham K, Wang D, Bradley C, Hutchings H, Harris W, et al. Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2013;382:1249-57
457. Benson AB, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol*. 2004;22:2918-26
458. Bossi P, Antonuzzo A, Cherny N, Rosengarten O, Pernot S, Trippa F, et al. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv126-iv142. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29931177/>

459. Riaz I, Khan M, Kamal M, Sipra Q, Riaz A, Zahid U, et al. Cardiac Dysrhythmias Associated With Substitutive Use of Loperamide: A Systematic Review. *Am J Ther*. 2019;26(1):e170-e182. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28594339/>
460. Ruskone A, Rene E, Chayvialle JA, Bonin N, Pignal F, Kremer M, et al. Effect of somatostatin on diarrhea and on small intestinal water and electrolyte transport in a patient with pancreatic cholera. *Dig Dis Sci*. 1982;27:459-66
461. Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, Catalano G. Octreotide versus loperamide in the treatment of fluorouracil-induced diarrhea: a randomized trial. *J Clin Oncol*. 1993;11:148-51
462. Gebbia V, Carreca I, Testa A, Valenza R, Curto G, Cannata G, et al. Subcutaneous octreotide versus oral loperamide in the treatment of diarrhea following chemotherapy. *Anticancer Drugs*. 1993;4:443-5
463. Nikou GC, Polyzos A, Kostalas G, Avramopoulos H, Nikolopoulos A, Kitsou E, et al. Octreotide administration and gut hormone levels in patients with chemotherapy-induced diarrhea. *Hell J Gastroenterol*. 1994;7:111-114
464. Geller RB, Gilmore CE, Dix SP, Lin LS, Topping DL, Davidson TG, et al. Randomized trial of loperamide versus dose escalation of octreotide acetate for chemotherapy-induced diarrhea in bone marrow transplant and leukemia patients. *Am J Hematol*. 1995;50:167-72
465. Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, Catalano G. Control of chemotherapy-induced diarrhea with octreotide A randomized trial with placebo in patients receiving cisplatin. *Oncology*. 1994;51:70-3
466. Rougier P, Bugat R, Douillard JY, Culine S, Suc E, Brunet P, et al. Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naïve patients and patients pretreated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997;15:251-60
467. Coutre S, Barrientos J, Brown J, de Vos S, Furman R, Keating M, et al. Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(10):2779-86. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25726955/>
468. Ianiro G, Rossi E, Thomas A, Schinzari G, Masucci L, Quaranta G, et al. Faecal microbiota transplantation for the treatment of diarrhoea induced by tyrosine-kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun*. 2020;11(1):4333. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32859933/>
469. Al-Rudayni A, Gopinath D, Maharajan M, Menon R. Impact of oral mucositis on quality of life in patients undergoing oncological treatment: a systematic review. *Transl Cancer Res*. 2020;9(4):3126-3134. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35117676/>
470. Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, Bateman E, Blijlevens N, Gibson RJ, et al. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Support Care Cancer*. 2013;21:3233-41
471. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004;100:1995-2025
472. Avritscher EB, Cooksley CD, Elting LS. Scope and epidemiology of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Semin Oncol Nurs*. 2004;20:3-10
473. Wagner A, Grothey A, Andre T, Dixon J, Wolmark N, Haller D, et al. Sex and Adverse Events of Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer: An Analysis of 34\2009640 Patients in the ACCENT Database. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(4):400-407. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32835356/>

474. Gebri E, Kiss A, Tf3th F, Hortobe1gyi T. Female sex as an independent prognostic factor in the development of oral mucositis during autologous peripheral stem cell transplantation. Sci Rep. 2020;10(1):15898. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32985512/>
475. Nakagaki M, Kennedy G, Gavin N, Clavarino A, Whitfield K. The incidence of severe oral mucositis in patients undergoing different conditioning regimens in haematopoietic stem cell transplantation. Support Care Cancer. 2022;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36008731/>
476. Vokurka S, Bystricke1 E, Koza V, Scudlove1 J, Pavlicove1 V, Valentove1 D, et al. Higher incidence of chemotherapy induced oral mucositis in females: a supplement of multivariate analysis to a randomized multicentre study. Support Care Cancer. 2006;14(9):974-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16502004/>
477. Brioli A, Ne4gler T, Yomade O, Rfcthrich M, Scholl S, Frietsch J, et al. Sex-Disaggregated Analysis of Biology, Treatment Tolerability, and Outcome of Multiple Myeloma in a German Cohort. Oncol Res Treat. 2022;45(9):494-503. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35705004/>
478. Blijlevens N, Schwenkglenks M, Bacon P, D'Addio A, Einsele H, Maertens J, et al. Prospective oral mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy--European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group. J Clin Oncol. 2008;26(9):1519-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18268357/>
479. McGuire DB, Fulton JS, Park J, Brown CG, Correa ME, Eilers J, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer. 2013;21:3165-77
480. Hong C, Gueiros L, Fulton J, Cheng K, Kandwal A, Galiti D, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. Support Care Cancer. 2019;27(10):3949-3967. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31286232/>
481. Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, LeVeque FG, Liggett WH, Mulagha MT, et al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy Mucositis Study Group. Cancer. 1999;85:2103-13
482. Eilers J, Berger AM, Petersen MC. Development, testing, and application of the oral assessment guide. Oncol Nurs Forum. 1988;15:325-30
483. Stiff PJ, Erder H, Bensinger WI, Emmanouilides C, Gentile T, Isitt J, et al. Reliability and validity of a patient self-administered daily questionnaire to assess impact of oral mucositis (OM) on pain and daily functioning in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Bone Marrow Transplant. 2006;37:393-401
484. Eilers J, Epstein J. Assessment and measurement of oral mucositis. Semin Oncol Nurs. 2004;20(1):22-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15038514/>
485. Feber T. Management of mucositis in oral irradiation. Clin Oncol (R Coll Radiol). 1996;8:106-11
486. Vokurka S, Bystricka E, Koza V, Scudlova J, Pavlicova V, Valentova D, et al. The comparative effects of povidone-iodine and normal saline mouthwashes on oral mucositis in patients after high-dose chemotherapy and APBSCT--results of a randomized multicentre study. Support Care Cancer. 2005;13:554-8
487. Choi SE, Kim HS. Sodium Bicarbonate Solution versus Chlorhexidine Mouthwash in Oral Care of Acute Leukemia Patients Undergoing Induction Chemotherapy: A Randomized Controlled Trial. Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci). 2012;6:60-6

488. Dudjak L. Mouth care for mucositis due to radiation therapy. *Cancer Nurs.* 1987;10(3):131-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2844390/>
489. Correa M, Cheng K, Chiang K, Kandwal A, Loprinzi C, Mori T, et al. Systematic review of oral cryotherapy for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer.* 2020;28(5):2449-2456. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31836937/>
490. Park S, Lee H. Meta-analysis of oral cryotherapy in preventing oral mucositis associated with cancer therapy. *Int J Nurs Pract.* 2019;25(5):e12759. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31290244/>
491. Wilairat P, Kengkla K, Kaewpanan T, Kaewthong J, Ruankon S, Subthaweesin C, et al. Comparative efficacy and safety of interventions for preventing chemotherapy-induced oral mucositis in adult cancer patients: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Hosp Pharm.* 2020;27(2):103-110. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32133137/>
492. Lf3pez-Gonzalez c1, Garceda-Quintanilla M, Guerrero-Agenjo C, Tendero J, Guisado-Requena I, Rabanales-Sotos J. Efficacy of Cryotherapy in the Prevention of Oral Mucositis in Adult Patients with Chemotherapy. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(3): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33498628/>
493. Katranci N, Ovayolu N, Ovayolu O, Sevinc A. Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy - a randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs.* 2012;16:339-44
494. Peterson DE, Ohrn K, Bowen J, Flidner M, Lees J, Loprinzi C, et al. Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. *Support Care Cancer.* 2013;21:327-32
495. Al-Rudayni A, Gopinath D, Maharajan M, Veettil S, Menon R. Efficacy of Photobiomodulation in the Treatment of Cancer Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(14): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34299869/>
496. Rocke L, Loprinzi C, Lee J, Kunselman S, Iverson R, Finck G, et al. A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis. *Cancer.* 1993;72(7):2234-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8374882/>
497. Zadik Y, Arany P, Fregnani E, Bossi P, Antunes H, Bensadoun R, et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer.* 2019;27(10):3969-3983. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31286228/>
498. Elad S, Arany P, Bensadoun R, Epstein J, Barasch A, Raber-Durlacher J. Photobiomodulation therapy in the management of oral mucositis: search for the optimal clinical treatment parameters. *Support Care Cancer.* 2018;26(10):3319-3321. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29789949/>
499. Malta C, Carlos A, de Alencar M, Alves E Silva E, Nogueira V, Alves A, et al. Photobiomodulation therapy prevents dysgeusia chemotherapy induced in breast cancer women treated with doxorubicin plus cyclophosphamide: a triple-blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Support Care Cancer.* 2022;30(3):2569-2580. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34799776/>
500. Rozza-de-Menezes R, Souza P, Westphalen F, Igne1cio S, Moyse9s S, Sarmiento V. Behaviour and Prevention of 5'Fluorouracil and Doxorubicin-induced Oral Mucositis in

- Immunocompetent Patients with Solid Tumors: A Randomised Trial. *Oral Health Prev Dent*. 2018;16(6):549-555. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30574609/>
501. Zecha J, Raber-Durlacher J, Nair R, Epstein J, Sonis S, Elad S, et al. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 1: mechanisms of action, dosimetric, and safety considerations. *Support Care Cancer*. 2016;24(6):2781-92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26984240/>
502. Lai C, Chen S, Tu Y, Ding Y, Lin J. Effectiveness of low level laser therapy versus cryotherapy in cancer patients with oral mucositis: Systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;160:103276. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33716203/>
503. Anschau F, Webster J, Capra M, de Azeredo da Silva A, Stein A. Efficacy of low-level laser for treatment of cancer oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*. 2019;34(6):1053-1062. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30729351/>
504. Saunders D, Rouleau T, Cheng K, Yarom N, Kandwal A, Joy J, et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2020;28(5):2473-2484. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32052137/>
505. Ala S, Saeedi M, Janbabai G, Ganji R, Azhdari E, Shiva A. Efficacy of Sucralfate Mouth Wash in Prevention of 5-fluorouracil Induced Oral Mucositis: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Nutr Cancer*. 2016;68(3):456-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27007594/>
506. Nottage M, McLachlan SA, Brittain MA, Oza A, Hedley D, Feld R, et al. Sucralfate mouthwash for prevention and treatment of 5-fluorouracil-induced mucositis: a randomized, placebo-controlled trial. *Support Care Cancer*. 2003;11:41-7
507. Pfeiffer P, Hansen O, Madsen E, May O. A prospective pilot study on the effect of sucralfate mouth-swishing in reducing stomatitis during radiotherapy of the oral cavity. *Acta Oncol*. 1990;29(4):471-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2390274/>
508. Pfeiffer P, Madsen EL, Hansen O, May O. Effect of prophylactic sucralfate suspension on stomatitis induced by cancer chemotherapy A randomized, double-blind cross-over study. *Acta Oncol*. 1990;29:171-3
509. Sayles C, Hickerson S, Bhat R, Hall J, Garey K, Trivedi M. Oral Glutamine in Preventing Treatment-Related Mucositis in Adult Patients With Cancer: A Systematic Review. *Nutr Clin Pract*. 2016;31(2):171-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26507188/>
510. Tang G, Huang W, Zhang L, Wei Z. Role of Glutamine in the Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutr Cancer*. 2022;74(2):482-495. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33605813/>
511. Jensen SB, Jarvis V, Zadik Y, Barasch A, Ariyawardana A, Hovan A, et al. Systematic review of miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21:3223-32
512. Yarom N, Ariyawardana A, Hovan A, Barasch A, Jarvis V, Jensen SB, et al. Systematic review of natural agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21:3209-21
513. Logan R, Al-Azri A, Bossi P, Stringer A, Joy J, Soga Y, et al. Systematic review of growth factors and cytokines for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2020;28(5):2485-2498. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32080767/>

514. Yarom N, Hovan A, Bossi P, Ariyawardana A, Jensen S, Gobbo M, et al. Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines-part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):3997-4010. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31286229/>
515. Yarom N, Hovan A, Bossi P, Ariyawardana A, Jensen S, Gobbo M, et al. Systematic review of natural and miscellaneous agents, for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines - part 2: honey, herbal compounds, saliva stimulants, probiotics, and miscellaneous agents. *Support Care Cancer*. 2020;28(5):2457-2472. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32056010/>
516. Hasheminasab F, Hashemi S, Dehghan A, Sharififar F, Setayesh M, Sasanpour P, et al. Effects of a *Plantago ovata*-based herbal compound in prevention and treatment of oral mucositis in patients with breast cancer receiving chemotherapy: A double-blind, randomized, controlled crossover trial. *J Integr Med*. 2020;18(3):214-221. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32268991/>
517. Mfcnstedt K, Me4nnle H. Using Bee Products for the Prevention and Treatment of Oral Mucositis Induced by Cancer Treatment. *Molecules*. 2019;24(17): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31438508/>
518. Toyomasu Y, Mochiki E, Yanai M, Suzuki M, Yanoma T, Kimura A, et al. A prospective pilot study of an elemental nutritional supplement for prevention of oral mucositis during S-1 adjuvant chemotherapy for gastric cancer. *Surg Oncol*. 2019;29:97-101. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31196501/>
519. Yokomizo H, Yoshimatsu K, Hashimoto M, Ishibashi K, Umehara A, Yoshida K, et al. Prophylactic efficacy of allopurinol ice ball for leucovorin/5-fluorouracil therapy-induced stomatitis. *Anticancer Res*. 2004;24(2C):1131-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15154636/>
520. Howell S, Wung W, Taetle R, Hussain F, Romine J. Modulation of 5-fluorouracil toxicity by allopurinol in man. *Cancer*. 1981;48(6):1281-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7023652/>
521. Kroener J, Saleh F, Howell S. 5-FU and allopurinol: toxicity modulation and phase II results in colon cancer. *Cancer Treat Rep*. 1982;66(5):1133-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7083215/>
522. Howell S, Pfeifle C, Wung W. Effect of allopurinol on the toxicity of high-dose 5-fluorouracil administered by intermittent bolus injection. *Cancer*. 1983;51(2):220-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6336975/>
523. Panahi Y, Ala S, Saeedi M, Okhovatian A, Bazzaz N, Naghizadeh M. Allopurinol mouth rinse for prophylaxis of fluorouracil-induced mucositis. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010;19(3):308-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19659665/>
524. Loprinzi C, Cianflone S, Dose A, Etzell P, Burnham N, Therneau T, et al. A controlled evaluation of an allopurinol mouthwash as prophylaxis against 5-fluorouracil-induced stomatitis. *Cancer*. 1990;65(8):1879-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2180557/>
525. Clark P, Slevin M. Allopurinol mouthwashes and 5-fluorouracil induced oral toxicity. *Eur J Surg Oncol*. 1985;11(3):267-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4029407/>
526. Tsavaris N, Caragiauris P, Kosmidis P. Reduction of oral toxicity of 5-fluorouracil by allopurinol mouthwashes. *Eur J Surg Oncol*. 1988;14(5):405-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3181443/>

527. Tsavaris N, Komitsopoulou P, Tzannou I, Loucatou P, Tsaroucha-Noutsou A, Kilafis G, et al. Decreased oral toxicity with the local use of allopurinol in patients who received high dose 5-fluorouracil. *Sel Cancer Ther*. 1991;7(3):113-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1771297/>
528. Elzawawy A. Treatment of 5-fluorouracil-induced stomatitis by allopurinol mouthwashes. *Oncology*. 1991;48(4):282-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1891169/>
529. Van der Vliet W, Erlichman C, Elhakim T. Allopurinol mouthwash for prevention of fluorouracil-induced stomatitis. *Clin Pharm*. 1989;8(9):655-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2791481/>
530. McGaw W, Belch A. Oral complications of acute leukemia: prophylactic impact of a chlorhexidine mouth rinse regimen. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985;60(3):275-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3862040/>
531. Ferretti G, Raybould T, Brown A, Macdonald J, Greenwood M, Maruyama Y, et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy- and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990;69(3):331-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2179802/>
532. Rutkauskas J, Davis J. Effects of chlorhexidine during immunosuppressive chemotherapy A preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1993;76(4):441-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8233423/>
533. Dodd MJ, Larson PJ, Dibble SL, Miaskowski C, Greenspan D, MacPhail L, et al. Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum*. 1996;23:921-7
534. Sorensen JB, Skovsgaard T, Bork E, Damstrup L, Ingeberg S. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of chlorhexidine prophylaxis for 5-fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis with nonblinded randomized comparison to oral cooling (cryotherapy) in gastrointestinal malignancies. *Cancer*. 2008;112:1600-6
535. Pitten F, Kiefer T, Buth C, Doelken G, Kramer A. Do cancer patients with chemotherapy-induced leukopenia benefit from an antiseptic chlorhexidine-based oral rinse? A double-blind, block-randomized, controlled study. *J Hosp Infect*. 2003;53(4):283-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12660125/>
536. Cheng K, Chang A, Yuen M. Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy; a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care. *Eur J Cancer*. 2004;40(8):1208-16. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15110885/>
537. Mehdi pour M, Taghavi Zeno A, Asvadi Kermani I, Hosseinpour A. A comparison between zinc sulfate and chlorhexidine gluconate mouthwashes in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis. *Daru*. 2011;19(1):71-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22615642/>
538. Crawford J, Tomita D, Mazanet R, Glaspy J, Ozer H. Reduction of oral mucositis by filgrastim (r-metHuG-CSF) in patients receiving chemotherapy. *Cytokines Cell Mol Ther*. 1999;5(4):187-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10850381/>
539. Karthaus M, Rosenthal C, Huebner G, Paul H, Elser C, Hertenstein B, et al. Effect of topical oral G-CSF on oral mucositis: a randomised placebo-controlled trial. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22(8):781-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9827976/>
540. Patte C, Laplanche A, Bertozzi A, Baruchel A, Frappaz D, Schmitt C, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in induction treatment of children with non-Hodgkin's lymphoma: a

- randomized study of the French Society of Pediatric Oncology. J Clin Oncol. 2002;20(2):441-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11786572/>
541. The effect of topical application of honey on management of chemotherapy induced oral stomatitis. 2012;9:5128
542. Dos Reis P, Ciol M, de Melo N, Figueiredo P, Leite A, Manzi NM. Chamomile infusion cryotherapy to prevent oral mucositis induced by chemotherapy: a pilot study. Support Care Cancer. 2016;24(10):4393-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189615/>
543. Fidler P, Loprinzi C, O'Fallon J, Leitch J, Lee J, Hayes D, et al. Prospective evaluation of a chamomile mouthwash for prevention of 5-FU-induced oral mucositis. Cancer. 1996;77(3):522-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8630960/>
544. Eghbali A, Taherkhanchi B, Bagheri B, Sadeghi Sedeh B. Effect of Chewing Gum on Oral Mucositis in Children Undergoing Chemotherapy: A Randomized Controlled Study. Iran J Ped Hematol Oncol. 2016;6(1):9-14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27222697/>
545. Gandemer V, Le Deley M, Dollfus C, Auvrignon A, Bonnaure-Mallet M, Duval M, et al. Multicenter randomized trial of chewing gum for preventing oral mucositis in children receiving chemotherapy. J Pediatr Hematol Oncol. 2007;29(2):86-94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17279004/>
546. Saunders DP, Epstein JB, Elad S, Allemanno J, Bossi P, van de Wetering MD, et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer. 2013;21:3191-207
547. Topuz E, Derin D, Can G, Kfcrklfc E, Cinar S, Aykan F, et al. Effect of oral administration of kefir on serum proinflammatory cytokines on 5-FU induced oral mucositis in patients with colorectal cancer. Invest New Drugs. 2008;26(6):567-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18762864/>
548. Ariyawardana A, Cheng K, Kandwal A, Tilly V, Al-Azri A, Galiti D, et al. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. Support Care Cancer. 2019;27(10):3985-3995. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31286230/>
549. Lalla R, Gordon G, Schubert M, Silverman S, Hutten M, Sonis S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of misoprostol for oral mucositis secondary to high-dose chemotherapy. Support Care Cancer. 2012;20(8):1797-804. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21964618/>
550. Dueñas-Gonzalez A, Sobrevilla-Calvo P, Frias-Mendivil M, Gallardo-Rincon D, Lara-Medina F, Aguilar-Ponce L, et al. Misoprostol prophylaxis for high-dose chemotherapy-induced mucositis: a randomized double-blind study. Bone Marrow Transplant. 1996;17(5):809-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8733702/>
551. Epstein JB, Vickars L, Spinelli J, Reece D. Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1992;73:682-9
552. Loo W, Jin L, Chow L, Cheung M, Wang M. Rhodiola algida improves chemotherapy-induced oral mucositis in breast cancer patients. Expert Opin Investig Drugs. 2010;19 Suppl 1:S91-100. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20374035/>
553. Malik I, Moid I, Haq S, Sabih M. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial to evaluate the role of tetrachlorodecaoxide in the management of chemotherapy-induced oral mucositis. J Pain Symptom Manage. 1997;14(2):82-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9262037/>

554. Baysal E, Sari D, Vural F, c7a\u011f\u0131rgan S, Saydam G, Tf6bfc M, et al. The Effect of Cryotherapy on the Prevention of Oral Mucositis and on the Oral pH Value in Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation. *Semin Oncol Nurs*. 2021;37(3):151-146. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34001407/>
555. Marchesi F, Tendas A, Giannarelli D, Viggiani C, Gumenyuk S, Renzi D, et al. Cryotherapy reduces oral mucositis and febrile episodes in myeloma patients treated with high-dose melphalan and autologous stem cell transplant: a prospective, randomized study. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(1):154-156. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27526285/>
556. Walladbegi J, Henriksson R, Tavelin B, Svanberg A, Larfors G, Je4dersten M, et al. Efficacy of a novel device for cryoprevention of oral mucositis: a randomized, blinded, multicenter, parallel group, phase 3 trial. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(2):191-197. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34728786/>
557. Baydar M, Dikilitas M, Sevinc A, Aydogdu I. Prevention of oral mucositis due to 5-fluorouracil treatment with oral cryotherapy. *J Natl Med Assoc*. 2005;97(8):1161-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16173332/>
558. Cascinu S, Fedeli A, Fedeli S, Catalano G. Oral cooling (cryotherapy), an effective treatment for the prevention of 5-fluorouracil-induced stomatitis. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1994;30B(4):234-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7950836/>
559. Mahood D, Dose A, Loprinzi C, Veeder M, Athmann L, Therneau T, et al. Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol*. 1991;9(3):449-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1999715/>
560. Nikoletti S, Hyde S, Shaw T, Myers H, Kristjanson L. Comparison of plain ice and flavoured ice for preventing oral mucositis associated with the use of 5 fluorouracil. *J Clin Nurs*. 2005;14(6):750-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15946283/>
561. Papadeas E, Naxakis S, Riga M, Kalofonos C. Prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis by oral cryotherapy: a randomized controlled study. *Eur J Oncol Nurs*. 2007;11(1):60-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16829196/>
562. Farrington M, Cullen L, Dawson C. Cryotherapy is a simple nursing intervention for oral mucositis. *ORL Head Neck Nurs*. 2014;32(2):13-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24937908/>
563. Karagf6zo\u011flu S, Filiz Ulusoy M. Chemotherapy: the effect of oral cryotherapy on the development of mucositis. *J Clin Nurs*. 2005;14(6):754-65. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15946284/>
564. Dreicer R, Propert K, Kuzel T, Kirkwood J, O'Dwyer P, Loehrer P. A phase II trial of edatrexate in patients with advanced renal cell carcinoma An Eastern Cooperative Oncology Group study. *Am J Clin Oncol*. 1997;20(3):251-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9167747/>
565. Edelman M, Gandara D, Perez E, Lau D, Launder I, Turrell C, et al. Phase I trial of edatrexate plus carboplatin in advanced solid tumors: amelioration of dose-limiting mucositis by ice chip cryotherapy. *Invest New Drugs*. 1998;16(1):69-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9740546/>
566. Gandara D, Edelman M, Crowley J, Lau D, Livingston R. Phase II trial of edatrexate plus carboplatin in metastatic non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1997;41(1):75-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9443617/>
567. Askarifar M, Lakdizaji S, Ramzi M, Rahmani A, Jabbarzadeh F. The Effects of Oral Cryotherapy on Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Patients Undergoing Autologous Transplantation

- of Blood Stem Cells: A Clinical Trial. Iran Red Crescent Med J. 2016;18(4):e24775. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27257512/>
568. Gori E, Arpinati M, Bonifazi F, Errico A, Mega A, Alberani F, et al. Cryotherapy in the prevention of oral mucositis in patients receiving low-dose methotrexate following myeloablative allogeneic stem cell transplantation: a prospective randomized study of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo nurses group. Bone Marrow Transplant. 2007;39(6):347-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17277790/>
569. Lilleby K, Garcia P, Gooley T, McDonnell P, Taber R, Holmberg L, et al. A prospective, randomized study of cryotherapy during administration of high-dose melphalan to decrease the severity and duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2006;37(11):1031-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16633359/>
570. Salvador P, Azusano C, Wang L, Howell D. A pilot randomized controlled trial of an oral care intervention to reduce mucositis severity in stem cell transplant patients. J Pain Symptom Manage. 2012;44(1):64-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22672917/>
571. Svanberg A, Birgege5rd G, Ohrn K. Oral cryotherapy reduces mucositis and opioid use after myeloablative therapy--a randomized controlled trial. Support Care Cancer. 2007;15(10):1155-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17393189/>
572. Svanberg A, Ohrn K, Birgege5rd G. Oral cryotherapy reduces mucositis and improves nutrition - a randomised controlled trial. J Clin Nurs. 2010;19(15-16):2146-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20659194/>
573. Aisa Y, Mori T, Kudo M, Yashima T, Kondo S, Yokoyama A, et al. Oral cryotherapy for the prevention of high-dose melphalan-induced stomatitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Support Care Cancer. 2005;13(4):266-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15668755/>
574. Batlle M, Morgades M, Vives S, Ferre0 C, Oriol A, Sancho J, et al. Usefulness and safety of oral cryotherapy in the prevention of oral mucositis after conditioning regimens with high-dose melphalan for autologous stem cell transplantation for lymphoma and myeloma. Eur J Haematol. 2014;93(6):487-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24889275/>
575. Bhatt V, Vendrell N, Nau K, Crumb D, Roy V. Implementation of a standardized protocol for prevention and management of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. J Oncol Pharm Pract. 2010;16:195-204
576. Chen J, Seabrook J, Fulford A, Rajakumar I. Icing oral mucositis: Oral cryotherapy in multiple myeloma patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant. J Oncol Pharm Pract. 2017;23(2):116-120. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26684614/>
577. de Paula Eduardo F, Bezinelli L, da Grae7a Lopes R, Nascimento Sobrinho J, Hamerschlak N, Correa L. Efficacy of cryotherapy associated with laser therapy for decreasing severity of melphalan-induced oral mucositis during hematological stem-cell transplantation: a prospective clinical study. Hematol Oncol. 2015;33(3):152-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24519448/>
578. Dumontet C, Sonnet A, Bastion Y, Salles G, Espinouse D, Coiffier B. Prevention of high dose L-PAM-induced mucositis by cryotherapy. Bone Marrow Transplant. 1994;14(3):492-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7994283/>
579. Mori T, Aisa Y, Yamazaki R, Mihara A, Ikeda Y, Okamoto S. Cryotherapy for the prevention of high-dose melphalan-induced oral mucositis. Bone Marrow Transplant. 2006;38(9):637-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16953203/>

580. Ohbayashi Y, Imataki O, Ohnishi H, Iwasaki A, Ogawa T, Inagaki N, et al. Multivariate analysis of factors influencing oral mucositis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol.* 2008;87(10):837-45. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18553082/>
581. Sato A, Saisho-Hattori T, Koizumi Y, Minegishi M, Iinuma K, Imaizumi M. Prophylaxis of mucosal toxicity by oral propantheline and cryotherapy in children with malignancies undergoing myeloablative chemo-radiotherapy. *Tohoku J Exp Med.* 2006;210(4):315-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17146197/>
582. Vokurka S, Bystricka E, Scudlova J, Mazur E, Visokaiova M, Vasilieva E, et al. The risk factors for oral mucositis and the effect of cryotherapy in patients after the BEAM and HD-I-PAM 200 mg/m² autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Oncol Nurs.* 2011;15(5):508-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21310656/>
583. Vokurka S, Svoboda T, Jungova A, Karas M, Koza V. Oral cryotherapy can significantly reduce oral mucositis but not acute GVHD incidence in Flu/Mel conditioning allo-SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(5):739-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21785473/>
584. Vokurka S, Chvojková I, Svoboda T, Brandejsova R, Jungova A, Bystricka E, et al. The impact of oral cryotherapy and oral and gastrointestinal mucositis after autologous stem cell transplantation. *Eur J Oncol Nurs.* 2014;18(2):228-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24290034/>
585. Erden Y, Ipekçoban G. Comparison of efficacy of cryotherapy and chlorhexidine to oral nutrition transition time in chemotherapy-induced oral mucositis. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2017;26(5). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27132630/>
586. Ferreira B, da Motta Silveira FM, de Orange FA. Low-level laser therapy prevents severe oral mucositis in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. *Support Care Cancer.* 2016;24:1035-42
587. Hodgson BD, Margolis DM, Salzman DE, Eastwood D, Tarima S, Williams LD, et al. Amelioration of oral mucositis pain by NASA near-infrared light-emitting diodes in bone marrow transplant patients. *Support Care Cancer.* 2012;20:1405-15
588. Khouri VY, Stracieri AB, Rodrigues MC, Moraes DA, Pieroni F, Simoes BP, et al. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. *Braz Dent J.* 2009;20:215-20
589. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2014;120:1453-61
590. Migliorati C, Hewson I, Lalla RV, Antunes HS, Estilo CL, Hodgson B, et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2013;21:333-41
591. Silva GB, Mendonca EF, Bariani C, Antunes HS, Silva MA. The prevention of induced oral mucositis with low-level laser therapy in bone marrow transplantation patients: a randomized clinical trial. *Photomed Laser Surg.* 2011;29:27-31
592. Silva LC, Sacono NT, Freire Mdo C, Costa LR, Batista AC, Silva GB. The Impact of Low-Level Laser Therapy on Oral Mucositis and Quality of Life in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using the Oral Health Impact Profile and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplantation Questionnaires. *Photomed Laser Surg.* 2015;33:357-63
593. da Silva B, Prosdf3cimo M, Gasparini L, da Silva B, de Araujo M, Amene1bar J. Most used photobiomodulation dosimetry parameters to treat oral mucositis after preconditioning for

- hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2022;30(5):3721-3732. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35013780/>
594. Hodgson B, Margolis D, Salzman D, Eastwood D, Tarima S, Williams L, et al. Amelioration of oral mucositis pain by NASA near-infrared light-emitting diodes in bone marrow transplant patients. *Support Care Cancer*. 2012;20(7):1405-15. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21725826/>
 595. van Zaanen HC, van der Lelie H, Timmer JG, Furst P, Sauerwein HP. Parenteral glutamine dipeptide supplementation does not ameliorate chemotherapy-induced toxicity. *Cancer*. 1994;74:2879-84
 596. Schloerb P, Skikne B. Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: a randomized, double-blind study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1999;23(3):117-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10338217/>
 597. Blijlevens NM, Donnelly JP, Naber AH, Schattenberg AV, DePauw BE. A randomised, double-blinded, placebo-controlled, pilot study of parenteral glutamine for allogeneic stem cell transplant patients. *Support Care Cancer*. 2005;13:790-6
 598. Piccirillo N, De Matteis S, Laurenti L, Chiusolo P, Sora F, Pittiruti M, et al. Glutamine-enriched parenteral nutrition after autologous peripheral blood stem cell transplantation: effects on immune reconstitution and mucositis. *Haematologica*. 2003;88:192-200
 599. Attal M, Huguet F, Rubie H, Charlet JP, Schlaifer D, Huynh A, et al. Prevention of regimen-related toxicities after bone marrow transplantation by pentoxifylline: a prospective, randomized trial. *Blood*. 1993;82:732-6
 600. van der Jagt R, Pari G, McDiarmid S, Boisvert D, Huebsch L. Effect of pentoxifylline on regimen related toxicity in patients undergoing allogeneic or autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1994;13(2):203-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8205090/>
 601. Ferre0 C, de Sanjose9 S, Lastra C, Marted F, Marif1o E, Sureda A, et al. Pentoxifylline, ciprofloxacin and prednisone failed to prevent transplant-related toxicities in bone marrow transplant recipients and were associated with an increased incidence of infectious complications. *Bone Marrow Transplant*. 1997;20(12):1075-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9466281/>
 602. Lockhart P, Brennan M, Kent M, Packman C, Norton H, Fox P, et al. Randomized controlled trial of pilocarpine hydrochloride for the moderation of oral mucositis during autologous blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(7):713-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15696181/>
 603. Fox PC, Atkinson JC, Macynski AA, Wolff A, Kung DS, Valdez IH, et al. Pilocarpine treatment of salivary gland hypofunction and dry mouth (xerostomia). *Arch Intern Med*. 1991;151:1149-52
 604. de Lima Dantas J, Freire T, Sanches A, Julie3o E, Medrado A, Martins G. Action of *Matricaria recutita* (chamomile) in the management of radiochemotherapy oral mucositis: A systematic review. *Phytother Res*. 2022;36(3):1115-1125. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35129844/>
 605. Hosseini H, Hadjibabaie M, Gholami K, Javadi M, Radfar M, Jahangard-Rafsanjani Z, et al. The efficacy of erythropoietin mouthwash in prevention of oral mucositis in patients undergoing autologous hematopoietic SCT: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hematol Oncol*. 2017;35(1):106-112. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26310513/>
 606. Harman M, Ovayolu N, Ovayolu O. The effect of three different solutions on preventing oral mucositis in cancer patients undergoing stem cell transplantation: a non-randomized

- controlled trial: A Turkish study - NON-RANDOMISED TRIAL. J Pak Med Assoc. 2019;69(6):811-816. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31189287/>
607. Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J, Di Palma M, Kouloulis VE, Niscola P, et al. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer. 2013;21:3179-89
 608. Tavakoli Ardakani M, Ghassemi S, Mehdizadeh M, Mojab F, Salamzadeh J, Ghassemi S, et al. Evaluating the effect of Matricaria recutita and Mentha piperita herbal mouthwash on management of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. Complement Ther Med. 2016;29:29-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27912953/>
 609. Garavito A, Cardona A, Reveiz L, Ospina E, Yepes A, Ospina V. Colchicine mouth washings to improve oral mucositis in patients with hematological malignancies: a clinical trial. Palliat Support Care. 2008;6(4):371-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19006592/>
 610. Hamidieh A, Sherafatmand M, Mansouri A, Hadjibabaie M, Ashouri A, Jahangard-Rafsanjani Z, et al. Calcitriol for Oral Mucositis Prevention in Patients With Fanconi Anemia Undergoing Hematopoietic SCT: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Am J Ther. 2016;23(6):e1700-e1708. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26164019/>
 611. Papas AS, Clark RE, Martuscelli G, O'Loughlin KT, Johansen E, Miller KB. A prospective, randomized trial for the prevention of mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2003;31:705-12
 612. Svanberg A, Ohrn K, Birgegård G. Caphosol((R)) mouthwash gives no additional protection against oral mucositis compared to cryotherapy alone in stem cell transplantation A pilot study. Eur J Oncol Nurs. 2015;19:50-3
 613. Wasko-Grabowska A, Rzepecki P, Oborska S, Barzal J, Mlot B, Gawronski K, et al. A supersaturated calcium phosphate solution seems to effectively prevent and treat oral mucositis in haematopoietic stem cell transplanted cancer patients - single centre experience. J BUON. 2012;17(2):363-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22740219/>
 614. Wasko-Grabowska A, Rzepecki P, Oborska S, Barza J, Gawronski K, Mlot B, et al. Efficiency of supersaturated calcium phosphate mouth rinse treatment in patients receiving high-dose melphalan or BEAM prior to autologous blood stem cell transplantation: a single-center experience. Transplant Proc. 2011;43(8):3111-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21996239/>
 615. Markiewicz M, Dzierzak-Mietla M, Frankiewicz A, Zielinska P, Koclega A, Kruszelnicka M, et al. Treating oral mucositis with a supersaturated calcium phosphate rinse: comparison with control in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Support Care Cancer. 2012;20(9):2223-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22736463/>
 616. Yuen K, Woo P, Tai J, Lie A, Luk J, Liang R. Effects of clarithromycin on oral mucositis in bone marrow transplant recipients. Haematologica. 2001;86(5):554-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11410428/>
 617. Morishita T, Tsushita N, Imai K, Sakai T, Miyao K, Sakemura R, et al. The Efficacy of an Oral Elemental Diet in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Intern Med. 2016;55(24):3561-3569. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27980254/>
 618. Anderson P, Ramsay N, Shu X, Rydholm N, Rogosheske J, Nicklow R, et al. Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1998;22(4):339-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9722068/>

619. Aquino V, Harvey A, Garvin J, Godder K, Nieder M, Adams R, et al. A double-blind randomized placebo-controlled study of oral glutamine in the prevention of mucositis in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a pediatric blood and marrow transplant consortium study. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(7):611-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16086046/>
620. Plevove1 P, Blazek B. Intravenous immunoglobulin as prophylaxis of chemotherapy-induced oral mucositis. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(4):326-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9048841/>
621. Braga F, Santos A, Bueno P, Silveira R, Santos C, Bastos J, et al. Use of Chamomilla recutita in the Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized, Controlled, Phase II Clinical Trial. *Cancer Nurs*. 38(4):322-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25232958/>
622. Pourdeghatkar F, Motaghi M, Darbandi B, Baghersalimi A. Comparative effect of chamomile mouthwash and topical mouth rinse in prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in Iranian pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. 2017/09/01;9:84
623. Moslehi A, Taghizadeh-Ghehi M, Gholami K, Hadjibabaie M, Jahangard-Rafsanjani Z, Sarayani A, et al. N-acetyl cysteine for prevention of oral mucositis in hematopoietic SCT: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(6):818-23. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24614837/>
624. Ahmed T, Engelking C, Szalyga J, Helson L, Coombe N, Cook P, et al. Propantheline prevention of mucositis from etoposide. *Bone Marrow Transplant*. 1993;12(2):131-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8401358/>
625. Oblon D, Paul S, Oblon M, Malik S. Propantheline protects the oral mucosa after high-dose ifosfamide, carboplatin, etoposide and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1997;20(11):961-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9422475/>
626. Oberbaum M, Yaniv I, Ben-Gal Y, Stein J, Ben-Zvi N, Freedman L, et al. A randomized, controlled clinical trial of the homeopathic medication TRAUMEEL S in the treatment of chemotherapy-induced stomatitis in children undergoing stem cell transplantation. *Cancer*. 2001;92(3):684-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11505416/>
627. Mansouri A, Hadjibabaie M, Irvani M, Shamshiri A, Hayatshahi A, Javadi M, et al. The effect of zinc sulfate in the prevention of high-dose chemotherapy-induced mucositis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Hematol Oncol*. 2012;30(1):22-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21692101/>
628. Hayashi H, Kobayashi R, Suzuki A, Ishihara M, Nakamura N, Kitagawa J, et al. Polaprezinc prevents oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy followed by hematopoietic stem cell transplantation. *Anticancer Res*. 2014;34(12):7271-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25503160/>
629. Seto BG, Kim M, Wolinsky L, Mito RS, Champlin R. Oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985;60:493-7
630. Cerchiotti LC, Navigante AH, Korte MW, Cohen AM, Quiroga PN, Villaamil EC, et al. Potential utility of the peripheral analgesic properties of morphine in stomatitis-related pain: a pilot study. *Pain*. 2003;105:265-73
631. Cunha CB, Eduardo FP, Zezell DM, Bezinelli LM, Shitara PP, Correa L. Effect of irradiation with red and infrared laser in the treatment of oral mucositis: a pilot study with patients undergoing chemotherapy with 5-FU. *Lasers Med Sci*. 2012;27:1233-40

632. Freitas AC, Campos L, Brandao TB, Cristofaro M, Eduardo Fde P, Luiz AC, et al. Chemotherapy-induced oral mucositis: effect of LED and laser phototherapy treatment protocols. *Photomed Laser Surg.* 2014;32:81-7
633. Ottaviani G, Gobbo M, Sturnega M, Martinelli V, Mano M, Zanconati F, et al. Effect of class IV laser therapy on chemotherapy-induced oral mucositis: a clinical and experimental study. *Am J Pathol.* 2013;183:1747-57
634. Vayne-Bossert P, Escher M, de Vautibault C, Dulguerov P, Allal A, Desmeules J, et al. Effect of topical morphine (mouthwash) on oral pain due to chemotherapy- and/or radiotherapy-induced mucositis: a randomized double-blinded study. *J Palliat Med.* 2010;13(2):125-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19827964/>
635. Sarvizadeh M, Hemati S, Meidani M, Ashouri M, Roayaei M, Shahsanai A. Morphine mouthwash for the management of oral mucositis in patients with head and neck cancer. *Adv Biomed Res.* 2015;4:44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25789270/>
636. Coda BA, O'Sullivan B, Donaldson G, Bohl S, Chapman CR, Shen DD. Comparative efficacy of patient-controlled administration of morphine, hydromorphone, or sufentanil for the treatment of oral mucositis pain following bone marrow transplantation. *Pain.* 1997;72:333-46
637. Collins JJ, Geake J, Grier HE, Houck CS, Thaler HT, Weinstein HJ, et al. Patient-controlled analgesia for mucositis pain in children: a three-period crossover study comparing morphine and hydromorphone. *J Pediatr.* 1996;129:722-8
638. Hill HF, Chapman CR, Kornell JA, Sullivan KM, Saeger LC, Benedetti C. Self-administration of morphine in bone marrow transplant patients reduces drug requirement. *Pain.* 1990;40:121-9
639. Hill HF, Jacobson RC, Coda BA, Mackie AM. A computer-based system for controlling plasma opioid concentration according to patient need for analgesia. *Clin Pharmacokinet.* 1991;20:319-30
640. Hill HF, Mackie AM, Coda BA, Iverson K, Chapman CR. Patient-controlled analgesic administration A comparison of steady-state morphine infusions with bolus doses. *Cancer.* 1991;67:873-82
641. Hill HF, Coda BA, Mackie AM, Iverson K. Patient-controlled analgesic infusions: alfentanil versus morphine. *Pain.* 1992;49:301-10
642. Mackie AM, Coda BC, Hill HF. Adolescents use patient-controlled analgesia effectively for relief from prolonged oropharyngeal mucositis pain. *Pain.* 1991;46:265-9
643. Pillitteri LC, Clark RE. Comparison of a patient-controlled analgesia system with continuous infusion for administration of diamorphine for mucositis. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22:495-8
644. Epstein JB, Truelove EL, Oien H, Allison C, Le ND, Epstein MS. Oral topical doxepin rinse: analgesic effect in patients with oral mucosal pain due to cancer or cancer therapy. *Oral Oncol.* 2001;37:632-7
645. Epstein JB, Epstein JD, Epstein MS, Oien H, Truelove EL. Doxepin rinse for management of mucositis pain in patients with cancer: one week follow-up of topical therapy. *Spec Care Dentist.* 2008;28:73-7
646. Leenstra JL, Miller RC, Qin R, Martenson JA, Dornfeld KJ, Bearden JD, et al. Doxepin rinse versus placebo in the treatment of acute oral mucositis pain in patients receiving head and

- neck radiotherapy with or without chemotherapy: a phase III, randomized, double-blind trial (NCCTG-N09C6 [Alliance]). *J Clin Oncol*. 2014;32:1571-7
647. Loprinzi CL, Ghosh C, Camoriano J, Sloan J, Steen PD, Michalak JC, et al. Phase III controlled evaluation of sucralfate to alleviate stomatitis in patients receiving fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997;15:1235-8
 648. Chiara S, Nobile MT, Vincenti M, Gozza A, Pastrone I, Rosso M, et al. Sucralfate in the treatment of chemotherapy-induced stomatitis: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Anticancer Res*. 2001;21:3707-10
 649. Raeessi MA, Raeessi N, Panahi Y, Gharai H, Davoudi SM, Saadat A, et al. "Coffee plus honey" versus "topical steroid" in the treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomised controlled trial. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14:293
 650. Clarkson JE, Worthington HV, Furness S, McCabe M, Khalid T, Meyer S. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD001973
 651. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, Furness S, Glenny AM, Littlewood A, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;CD000978
 652. Ibrahim EM, al-Mulhim FA. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on chemotherapy-induced oral mucositis in non-neutropenic cancer patients. *Med Oncol*. 1997;14:47-51
 653. Hejna M, Kostler WJ, Raderer M, Steger GG, Brodowicz T, Scheithauer W, et al. Decrease of duration and symptoms in chemotherapy-induced oral mucositis by topical GM-CSF: results of a prospective randomised trial. *Eur J Cancer*. 2001;37:1994-2002
 654. Raber-Durlacher JE, von Bultzingslowen I, Logan RM, Bowen J, Al-Azri AR, Everaus H, et al. Systematic review of cytokines and growth factors for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013;21:343-55
 655. Nagaoka H, Momo K, Hamano J, Miyaji T, Oyamada S, Kawaguchi T, et al. Effects of an Indomethacin Oral Spray on Pain Due to Oral Mucositis in Cancer Patients Treated With Radiotherapy and Chemotherapy: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial (JORTC-PAL04). *J Pain Symptom Manage*. 2021;62(3):537-544. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33516927/>
 656. Hata H, Takada S, Sato J, Yoshikawa K, Imamachi K, Edo M, et al. Analgesic effects of indomethacin spray on drug-induced oral mucositis pain in patients with cancer: A single-arm cross-sectional study. *Spec Care Dentist*. 2021;41(4):498-504. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33735535/>
 657. Cabrera-Jaime S, Martednez C, Ferro-Garceda T, Giner-Boya P, Icart-Isern T, Estrada-Maslllorens J, et al. Efficacy of Plantago major, chlorhexidine 0.12% and sodium bicarbonate 5% solution in the treatment of oral mucositis in cancer patients with solid tumour: A feasibility randomised triple-blind phase III clinical trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2018;32:40-47. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29353631/>
 658. Dodd MJ, Dibble SL, Miaskowski C, MacPhail L, Greenspan D, Paul SM, et al. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000;90:39-47
 659. Wang L, Huang X, Ji Z, Liu M, Qian T, Li L. Safety and Efficacy of a Mouth-Rinse with Granulocyte Colony Stimulating Factor in Patients with Chemotherapy-Induced Oral Mucositis.

- Asian Pac J Cancer Prev. 2016;17(1):413-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26838248/>
660. LeVeque F, Parzuchowski J, Farinacci G, Redding S, Rodu B, Johnson J, et al. Clinical evaluation of MGI 209, an anesthetic, film-forming agent for relief from painful oral ulcers associated with chemotherapy. J Clin Oncol. 1992;10(12):1963-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1453210/>
661. Carnel S, Blakeslee D, Oswald S, Barnes M. Treatment of radiation- and chemotherapy-induced stomatitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 1990;102(4):326-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2113258/>
662. Mfcnstedt K, Momm F, Hfcbner J. Honey in the management of side effects of radiotherapy- or radio/chemotherapy-induced oral mucositis A systematic review. Complement Ther Clin Pract. 2019;34:145-152. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30712719/>
663. Eduardo FP, Bezinelli L, Luiz AC, Correa L, Vogel C, Eduardo CP. Severity of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation and an oral laser phototherapy protocol: a survey of 30 patients. Photomed Laser Surg. 2009;27:137-44
664. Genot-Klastersky MT, Klastersky J, Awada F, Awada A, Crombez P, Martinez MD, et al. The use of low-energy laser (LEL) for the prevention of chemotherapy- and/or radiotherapy-induced oral mucositis in cancer patients: results from two prospective studies. Support Care Cancer. 2008;16:1381-7
665. Antunes HS, de Azevedo AM, da Silva Bouzas LF, Adao CA, Pinheiro CT, Mayhe R, et al. Low-power laser in the prevention of induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients: a randomized trial. Blood. 2007;109:2250-5
666. Sonis S, Clairmont F, Lockhart P, Connolly S. Benzydamine HCL in the management of chemotherapy-induced mucositis I Pilot study. J Oral Med. 1985;40(2):67-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3858465/>
667. Schubert M, Newton R. The use of benzydamine HCl for the management of cancer therapy-induced mucositis: preliminary report of a multicentre study. Int J Tissue React. 1987;9(2):99-103. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3610519/>
668. Lever S, Dupuis L, Chan H. Comparative evaluation of benzydamine oral rinse in children with antineoplastic-induced stomatitis. Drug Intell Clin Pharm. 1987;21(4):359-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3569039/>
669. Raphael M, den Boer A, Kollen W, Mekelenkamp H, Abbink F, Kaspers G, et al. Caphosol, a therapeutic option in case of cancer therapy-induced oral mucositis in children? : Results from a prospective multicenter double blind randomized controlled trial. Support Care Cancer. 2014;22(1):3-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24197056/>
670. Turhal NS, Erdal S, Karacay S. Efficacy of treatment to relieve mucositis-induced discomfort. Support Care Cancer. 2000;8:55-8
671. Rymes N, Glick L, Holmes J. Topical mesalazine in the treatment of chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis. Bone Marrow Transplant. 1996;18(2):484. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8864473/>
672. Pretnar J, Glazar D, Mlakar U, Modic M. Prostaglandin E2 in the treatment of oral mucositis due to radiochemotherapy in patients with haematological malignancies. Bone Marrow Transplant. 1989;4 Suppl 3:106
673. National Institutes of Health NCI. 1 CTCAE 403 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2010

674. Flaherty K, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2012;367(2):107-14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22663011/>
675. Larkin J, Ascierto P, Dre9no B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1867-76. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25265494/>
676. Dummer R, Ascierto P, Gogas H, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(5):603-615. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29573941/>
677. Price TJ, Peeters M, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014;15:569-79
678. Azim HA, Agbor-Tarh D, Bradbury I, Dinh P, Baselga J, Di Cosimo S, et al. Pattern of rash, diarrhea, and hepatic toxicities secondary to lapatinib and their association with age and response to neoadjuvant therapy: analysis from the NeoALTTO trial. *J Clin Oncol*. 2013;31:4504-11
679. Potthoff KM, Hassel JC, Wollenberg A, Hofheinz R. Therapie und Prophylaxe EGFR-Inhibitorinduzierter Hautreaktionen. *Arzneimitteltherapie*. 2010;28:191-198
680. Rosen AC, Wu S, Damse A, Sherman E, Lacouture ME. Risk of rash in cancer patients treated with vandetanib: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1125-33
681. Yang JC, Schuler MH, Yamamoto N, O'Byrne KJ, Hirsh V, Mok T, et al. LUX-Lung 3: A randomized, open-label, phase III study of afatinib versus pemetrexed and cisplatin as first-line treatment for patients with advanced adenocarcinoma of the lung harboring EGFR-activating mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30:LBA7500
682. Lacouture ME, Schadendorf D, Chu CY, Uttenreuther-Fischer M, Stammberger U, O'Brien D, et al. Dermatologic adverse events associated with afatinib: an oral ErbB family blocker. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013;13:721-8
683. Gogas H, Dre9no B, Larkin J, Demidov L, Stroyakovskiy D, Eroglu Z, et al. Cobimetinib plus atezolizumab in BRAF. *Ann Oncol*. 2021;32(3):384-394. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309774/>
684. Dummer R, Schadendorf D, Ascierto P, Arance A, Dutriaux C, Di Giacomo A, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(4):435-445. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28284557/>
685. Arrieta O, Vega-Gonzalez MT, Lf3pez-Macedas D, Martednez-Hernez JN, Bacon-Fonseca L, Macedo-Pe9rez EO, et al. Randomized, open-label trial evaluating the preventive effect of tetracycline on afatinib induced-skin toxicities in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2015;88:282-288
686. Jatoi A, Dakhil SR, Sloan JA, Kugler JW, Rowland KM, Schaefer PL, et al. Prophylactic tetracycline does not diminish the severity of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor-induced rash: results from the North Central Cancer Treatment Group (Supplementary N03CB). *Supportive Care in Cancer*. 2011;19:1601-7

687. Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, Gross HM, Fishkin PA, Kahanic SP, et al. Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes: results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB). *Cancer*. 2008;113:847-53
688. Scope A, Agero AL, Dusza SW, Myskowski PL, Lieb JA, Saltz L, et al. Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25:5390-6
689. Yamada M, Iihara H, Fujii H, Ishihara M, Matsushashi N, Takahashi T, et al. Prophylactic Effect of Oral Minocycline in Combination with Topical Steroid and Skin Care Against Panitumumab-induced Acneiform Rash in Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Anticancer Res*. 2015;35:6175-81
690. Deplanque G, Gervais R, Vergnenegre A, Falchero L, Souquet P, Chavaillon J, et al. Doxycycline for prevention of erlotinib-induced rash in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) after failure of first-line chemotherapy: A randomized, open-label trial. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(6):1077-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26946985/>
691. Melosky B, Anderson H, Burkes R, Chu Q, Hao D, Ho V, et al. Pan Canadian Rash Trial: A Randomized Phase III Trial Evaluating the Impact of a Prophylactic Skin Treatment Regimen on Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Skin Toxicities in Patients With Metastatic Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(8):810-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26573073/>
692. Amitay-Laish I, Prag-Naveh H, Ollech A, Davidovici B, Leshem Y, Snast I, et al. Prophylactic Topical Treatment for EGFR Inhibitor-Induced Papulopustular Rash: A Randomized Clinical Trial. *Dermatology*. 2021;237(6):988-994. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33378750/>
693. Nishino K, Fujiwara Y, Ohe Y, Saito R, Miyauchi E, Kobayashi T, et al. Results of the non-small cell lung cancer part of a phase III, open-label, randomized trial evaluating topical corticosteroid therapy for facial acneiform dermatitis induced by EGFR inhibitors: stepwise rank down from potent corticosteroid (FAEISS study, NCCH-1512). *Support Care Cancer*. 2021;29(5):2327-2334. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32918131/>
694. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, Shearer H, Iannotti N, et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28:1351-7
695. Jatoi A, Thrower A, Sloan JA, Flynn PJ, Wentworth-Hartung NL, Dakhil SR, et al. Does sunscreen prevent epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor-induced rash? Results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N05C4). *Oncologist*. 2010;15:1016-22
696. Kobayashi Y, Komatsu Y, Yuki S, Fukushima H, Sasaki T, Iwanaga I, et al. Randomized controlled trial on the skin toxicity of panitumumab in Japanese patients with metastatic colorectal cancer: HGCSG1001 study; J-STEPP. *Future Oncol*. 2015;11:617-27
697. Gaiser M, Lorenzen S, Merx K, Trojan J, Ocvirk J, Ettrich T, et al. Evaluation of EGFR inhibitor-mediated acneiform skin toxicity within the double-blind randomized EVITA trial: A thorough gender-specific analysis using the WoMo score. *Cancer Med*. 2019;8(9):4169-4175. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31199595/>
698. Hofheinz R, Lorenzen S, Trojan J, Ocvirk J, Ettrich T, Al-Batran S, et al. EVITA-a double-blind, vehicle-controlled, randomized phase II trial of vitamin K1 cream as prophylaxis for

- cetuximab-induced skin toxicity. *Ann Oncol.* 2018;29(4):1010-1015. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29360920/>
699. Chayahara N, Mukohara T, Tachihara M, Fujishima Y, Fukunaga A, Washio K, et al. Adapalene Gel 01% Versus Placebo as Prophylaxis for Anti-Epidermal Growth Factor Receptor-Induced Acne-Like Rash: A Randomized Left-Right Comparative Evaluation (APPEARANCE). *Oncologist.* 2019;24(7):885-e413. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30890624/>
700. Wang Y, Yang Y, Xu J, Yu J, Liu X, Gao R, et al. Randomized double-blind trial of prophylactic topical Evoxac(R) Calming Skin Spray for gefitinib-associated acne-like eruption. *Onco Targets Ther.* 2014;7:1261-6
701. Wohlrab J, Bangemann N, Kleine-Tebbe A, Thill M, Kummel S, Grischke EM, et al. Barrier protective use of skin care to prevent chemotherapy-induced cutaneous symptoms and to maintain quality of life in patients with breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2014;6:115-22
702. Walon L, Gilbeau C, Lachapelle JM. [Acneiform eruptions induced by cetuximab]. *Ann Dermatol Venereol.* 2003;130:443-6
703. Matheis P, Socinski MA, Burkhart C, Warren S, Thomas NE. Treatment of gefitinib-associated folliculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:710-3
704. DeWitt CA, Siroy AE, Stone SP. Acneiform eruptions associated with epidermal growth factor receptor-targeted chemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:500-5
705. de Noronha e Menezes NM, Lima R, Moreira A, Varela P, Barroso A, Baptista A, et al. Description and management of cutaneous side effects during erlotinib and cetuximab treatment in lung and colorectal cancer patients: a prospective and descriptive study of 19 patients. *Eur J Dermatol.* 2009;19:248-51
706. Bachet JB, Peuvrel L, Bachmeyer C, Reguiat Z, Gourraud PA, Bouche O, et al. Folliculitis induced by EGFR inhibitors, preventive and curative efficacy of tetracyclines in the management and incidence rates according to the type of EGFR inhibitor administered: a systematic literature review. *Oncologist.* 2012;17:555-68
707. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun R, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Supportive Care in Cancer.* 2011;19:1079-95
708. Wehler TC, Graf C, Mohler M, Herzog J, Berger MR, Gockel I, et al. Cetuximab-induced skin exanthema: prophylactic and reactive skin therapy are equally effective. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013;139:1667-72
709. Gerber PA, Meller S, Eames T, Buhren BA, Schruppf H, Hetzer S, et al. Management of EGFR-inhibitor associated rash: a retrospective study in 49 patients. *Eur J Med Res.* 2012;17:4
710. Melosky B, Burkes R, Rayson D, Alcindor T, Shear N, Lacouture M. Management of skin rash during EGFR-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations. *Curr Oncol.* 2009;16:16-26
711. Scope A, Lieb JA, Dusza SW, Phelan DL, Myskowski PL, Saltz L, et al. A prospective randomized trial of topical pimecrolimus for cetuximab-associated acnelike eruption. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:614-20
712. Choi E, Kim I, Chang O, Kang D, Nam S, Lee J, et al. Impact of chemotherapy-induced alopecia distress on body image, psychosocial well-being, and depression in breast cancer patients. *Psychooncology.* 2014;23(10):1103-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24664939/>

713. Dorr V. A practitioner's guide to cancer-related alopecia. *Semin Oncol.* 1998;25(5):562-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9783595/>
714. Hussein A. Chemotherapy-induced alopecia: new developments. *South Med J.* 1993;86(5):489-96. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8488392/>
715. McGarvey E, Baum L, Pinkerton R, Rogers L. Psychological sequelae and alopecia among women with cancer. *Cancer Pract.* 2001;9(6):283-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11879330/>
716. Mulders M, Vingerhoets A, Breed W. The impact of cancer and chemotherapy: perceptual similarities and differences between cancer patients, nurses and physicians. *Eur J Oncol Nurs.* 2008;12(2):97-102. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18242139/>
717. Lemieux J, Maunsell E, Provencher L. Chemotherapy-induced alopecia and effects on quality of life among women with breast cancer: a literature review. *Psychooncology.* 2008;17(4):317-28. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17721909/>
718. Hesketh P, Batchelor D, Golant M, Lyman G, Rhodes N, Yardley D. Chemotherapy-induced alopecia: psychosocial impact and therapeutic approaches. *Support Care Cancer.* 2004;12(8):543-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15221580/>
719. van den Hurk C, Mols F, Vingerhoets A, Breed W. Impact of alopecia and scalp cooling on the well-being of breast cancer patients. *Psychooncology.* 2010;19(7):701-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19637250/>
720. Lever's histopathology of the skin. 2004;9th ed:p.1229
721. Paus R, Haslam I, Sharov A, Botchkarev V. Pathobiology of chemotherapy-induced hair loss. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):e50-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23369683/>
722. Chon S, Champion R, Geddes E, Rashid R. Chemotherapy-induced alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(1):e37-47. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22178150/>
723. Yun S, Kim S. Hair loss pattern due to chemotherapy-induced anagen effluvium: a cross-sectional observation. *Dermatology.* 2007;215(1):36-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17587837/>
724. Kanti V, Nuwayhid R, Lindner J, Hillmann K, Stroux A, Bangemann N, et al. Analysis of quantitative changes in hair growth during treatment with chemotherapy or tamoxifen in patients with breast cancer: a cohort study. *Br J Dermatol.* 2014;170(3):643-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24641211/>
725. Kluger N, Jacot W, Frouin E, Rigau V, Poujol S, Dereure O, et al. Permanent scalp alopecia related to breast cancer chemotherapy by sequential fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide (FEC) and docetaxel: a prospective study of 20 patients. *Ann Oncol.* 2012;23(11):2879-2884. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22571858/>
726. Tosti A, Palamaras I, Miteva M, Misciali C. Docetaxel and permanent alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):e151. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23602186/>
727. Miteva M, Misciali C, Fanti P, Vincenzi C, Romanelli P, Tosti A. Permanent alopecia after systemic chemotherapy: a clinicopathological study of 10 cases. *Am J Dermatopathol.* 2011;33(4):345-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21430504/>
728. Freites-Martinez A, Chan D, Sibaud V, Shapiro J, Fabbrocini G, Tosti A, et al. Assessment of Quality of Life and Treatment Outcomes of Patients With Persistent Postchemotherapy Alopecia. *JAMA Dermatol.* 2019;155(6):724-728. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30840033/>

729. Kang D, Kim I, Choi E, Im Y, Park Y, Ahn J, et al. Permanent Chemotherapy-Induced Alopecia in Patients with Breast Cancer: A 3-Year Prospective Cohort Study. *Oncologist*. 2019;24(3):414-420. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30120165/>
730. Prevezas C, Matard B, Pinquier L, Reygagne P. Irreversible and severe alopecia following docetaxel or paclitaxel cytotoxic therapy for breast cancer. *Br J Dermatol*. 2009;160(4):883-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19222453/>
731. Kluetz P, Chingos D, Basch E, Mitchell S. Patient-Reported Outcomes in Cancer Clinical Trials: Measuring Symptomatic Adverse Events With the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2016;35:67-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27249687/>
732. Cho J, Choi E, Kim I, Im Y, Park Y, Lee S, et al. Development and validation of Chemotherapy-induced Alopecia Distress Scale (CADS) for breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2014;25(2):346-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24379161/>
733. Fehr M, Welter J, Sell W, Jung R, Felberbaum R. Sensor-controlled scalp cooling to prevent chemotherapy-induced alopecia in female cancer patients. *Curr Oncol*. 2016;23(6):e576-e582. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28050147/>
734. Trfceb R. Chemotherapy-induced alopecia. *Semin Cutan Med Surg*. 2009;28(1):11-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19341937/>
735. Belum VR, Marulanda K, Ensslin C, Gorcey L, Parikh T, Wu S, et al. Alopecia in patients treated with molecularly targeted anticancer therapies. *Ann Oncol*. 2015;26(12):2496
736. Betticher DC, Delmore G, Breitenstein U, Anchisi S, Zimmerli-Schwab B, Muller A, et al. Efficacy and tolerability of two scalp cooling systems for the prevention of alopecia associated with docetaxel treatment. *Support Care Cancer*. 2013;21:2565-73
737. Edelstyn GA, MacDonald M, MacRae KD. Doxorubicin-induced hair loss and possible modification by scalp cooling. *Lancet*. 1977;2:253-4
738. Giaccone G, Di Giulio F, Morandini MP, Calciati A. Scalp hypothermia in the prevention of doxorubicin-induced hair loss. *Cancer Nurs*. 1988;11:170-3
739. Kargar M, Sarvestani RS, Khojasteh HN, Heidari MT. Efficacy of penguin cap as scalp cooling system for prevention of alopecia in patients undergoing chemotherapy. *Journal of Advanced Nursing*. 2011;67:2473-7
740. Kennedy M, Packard R, Grant M, Padilla G, Presant C, Chillar R. The effects of using Chemocap on occurrence of chemotherapy-induced alopecia. *Oncol Nurs Forum*. 1983;10:19-24
741. Lovejoy NC. Preventing hair loss during adriamycin therapy. *Cancer Nurs*. 1979;2:117-21
742. Macduff C, Mackenzie T, Hutcheon A, Melville L, Archibald H. The effectiveness of scalp cooling in preventing alopecia for patients receiving epirubicin and docetaxel. *European Journal of Cancer Care*. 2003;12:154-61
743. Mols F, van den Hurk CJ, Vingerhoets AJ, Breed WP. Scalp cooling to prevent chemotherapy-induced hair loss: practical and clinical considerations. *Support Care Cancer*. 2009;17:181-9
744. Parker R. The effectiveness of scalp hypothermia in preventing cyclophosphamide-induced alopecia. *Oncol Nurs Forum*. 1987;14:49-53

745. Peck HJ, Mitchell H, Stewart AL. Evaluating the efficacy of scalp cooling using the Penguin cold cap system to reduce alopecia in patients undergoing chemotherapy for breast cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2000;4:246-8
746. Robinson MH, Jones AC, Durrant KD. Effectiveness of scalp cooling in reducing alopecia caused by epirubicin treatment of advanced breast cancer. *Cancer Treatment Reports*. 1987;71:913-4
747. Satterwhite B, Zimm S. The use of scalp hypothermia in the prevention of doxorubicin-induced hair loss. *Cancer*. 1984;54:34-7
748. Shin H, Jo SJ, Kim do H, Kwon O, Myung SK. Efficacy of interventions for prevention of chemotherapy-induced alopecia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2015;136:E442-54
749. van den Hurk CJ, Breed WP, Nortier JW. Short post-infusion scalp cooling time in the prevention of docetaxel-induced alopecia. *Support Care Cancer*. 2012;20:3255-60
750. Villani C, Inghirami P, Pietrangeli D, Tomao S, Pucci G. Prevention by hypothermic cap of antineoplastic induced alopecia. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1986;7:15-7
751. Shen X, Ru L, Yao X. Efficacy of scalp cooling for prevention of chemotherapy induced alopecia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(16):5090-5103. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34486683/>
752. Komen M, van den Hurk C, Nortier J, van der Ploeg T, Nieboer P, van der Hoeven J, et al. Prolonging the duration of post-infusion scalp cooling in the prevention of anthracycline-induced alopecia: a randomised trial in patients with breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2019;27(5):1919-1925. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30206728/>
753. Grevelman EG, Breed WP. Prevention of chemotherapy-induced hair loss by scalp cooling. *Annals of Oncology*. 2005;16:352-8
754. van den Hurk C, Dercksen MW, Nortier JWR, Breed W. Learning from best scalp cooling practices in a registry: Differences in results from n>7000 patients with solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37:11610. URL: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.11610
755. Smetanay K, Junio P, Feidft M, Seitz J, Hassel J, Mayer L, et al. COOLHAIR: a prospective randomized trial to investigate the efficacy and tolerability of scalp cooling in patients undergoing (neo)adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(1):135-143. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30255454/>
756. Nangia J, Wang T, Osborne C, Niravath P, Otte K, Papish S, et al. Effect of a Scalp Cooling Device on Alopecia in Women Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer: The SCALP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(6):596-605. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28196254/>
757. Bajpai J, Kagwade S, Chandrasekharan A, Dandekar S, Kanan S, Kembhavi Y, et al. "Randomised controlled trial of scalp cooling for the prevention of chemotherapy induced alopecia". *Breast*. 2020;49:187-193. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31865282/>
758. Dunnill C, Ibraheem K, Peake M, Ioannou M, Palmer M, Smith A, et al. Cooling-mediated protection from chemotherapy drug-induced cytotoxicity in human keratinocytes by inhibition of cellular drug uptake. *PLoS One*. 2020;15(10):e0240454. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33057448/>

759. Brook T, Seetsen T, Dercksen M, van Riel A, Derleyn V, van den Bosch J, et al. Results of the Dutch scalp cooling registry in 7424 patients: analysis of determinants for scalp cooling efficacy. *Oncologist*. 2024;29(10):e1386-e1395. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38869252/>
760. Rugo H, Melin S, Voigt J. Scalp cooling with adjuvant/neoadjuvant chemotherapy for breast cancer and the risk of scalp metastases: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;163(2):199-205. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28275922/>
761. Witman G, Cadman E, Chen M. Misuse of scalp hypothermia. *Cancer Treat Rep*. 1981;65(5-6):507-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7237471/>
762. Lemieux J, Desbiens C, Hogue J. Breast cancer scalp metastasis as first metastatic site after scalp cooling: two cases of occurrence after 7- and 9-year follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;128(2):563-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21431870/>
763. Gardani G, Cerrone R, Biella C, Galbiati B, Proserpio E, Casiraghi M, et al. A case-control study of *Panicum Miliaceum* in the treatment of cancer chemotherapy-induced alopecia. *Minerva Medica*. 2007;98:661-4
764. Yu F, Li Y, Zou J, Jiang L, Wang C, Tang Y, et al. The Chinese herb Xiaoaiping protects against breast cancer chemotherapy-induced alopecia and other side effects: a randomized controlled trial. *J Int Med Res*. 2019;47(6):2607-2614. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31099281/>
765. Granai CO, Frederickson H, Gajewski W, Goodman A, Goldstein A, Baden H. The use of minoxidil to attempt to prevent alopecia during chemotherapy for gynecologic malignancies. *European Journal of Gynaecological Oncology*. 1991;12:129-32
766. Hidalgo M, Rinaldi D, Medina G, Griffin T, Turner J, Von Hoff DD. A phase I trial of topical topitriol (calcitriol, 1,25-dihydroxyvitamin D3) to prevent chemotherapy-induced alopecia. *Anticancer Drugs*. 1999;10:393-5
767. Rodriguez R, Machiavelli M, Leone B, Romero A, Cuevas MA, Langhi M, et al. Minoxidil (Mx) as a prophylaxis of doxorubicin--induced alopecia. *Annals of Oncology*. 1994;5:769-70
768. Duvic M, Lemak NA, Valero V, Hymes SR, Farmer KL, Hortobagyi GN, et al. A randomized trial of minoxidil in chemotherapy-induced alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:74-8
769. McGarvey EL, Leon-Verdin M, Baum LD, Bloomfield K, Brenin DR, Koopman C, et al. An evaluation of a computer-imaging program to prepare women for chemotherapy-related alopecia. *Psycho-Oncology*. 2010;19:756-66
770. Borsellino M, Young M. Anticipatory coping: taking control of hair loss. *Clin J Oncol Nurs*. 2011;15(3):311-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21624866/>
771. Zannini L, Verderame F, Cucchiara G, Zinna B, Alba A, Ferrara M. 'My wig has been my journey's companion': perceived effects of an aesthetic care program for Italian women suffering from chemotherapy-induced alopecia. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2012;21(5):650-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22339814/>
772. Trusson D, Quincey K. Breast Cancer and Hair Loss: Experiential Similarities and Differences in Men's and Women's Narratives. *Cancer Nurs*. 44(1):62-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31567492/>
773. Burgdorf WH, Gilmore WA, Ganick RG. Peculiar acral erythema secondary to high-dose chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Ann Intern Med*. 1982;97:61-2
774. Baack BR, Burgdorf WH. Chemotherapy-induced acral erythema. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24:457-61

775. Jucgla A, Sais G, Navarro M, Peyri J. Palmo-plantar keratoderma secondary to chronic acral erythema due to tegafur. *Arch Dermatol*. 1995;131:364-5
776. Rios-Buceta L, Buezo GF, Penas PF, Dauden E, Fernandez-Herrera J, Garcia-Diez A. Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome and other cutaneous side-effects after treatment with Tegafur. *Acta Derm Venereol*. 1997;77:80-1
777. Beldner M, Jacobson M, Burges GE, Dewaay D, Maize JC, Chaudhary UB. Localized palmar-plantar epidermal hyperplasia: a previously undefined dermatologic toxicity to sorafenib. *Oncologist*. 2007;12:1178-82
778. Nagore E, Insa A, Sanmartin O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1:225-34
779. Abushullaih S, Saad ED, Munsell M, Hoff PM. Incidence and severity of hand-foot syndrome in colorectal cancer patients treated with capecitabine: a single-institution experience. *Cancer Invest*. 2002;20:3-10
780. Banfield GK, Crate ID, Griffiths CL. Long-term sequelae of Palmar-Plantar erythrodysaesthesia syndrome secondary to 5-fluorouracil therapy. *J R Soc Med*. 1995;88:356P-357P
781. Degen A, Alter M, Schenck F, Satzger I, Volker B, Kapp A, et al. The hand-foot-syndrome associated with medical tumor therapy - classification and management. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8:652-61
782. Lassere Y, Hoff P. Management of hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine (Xeloda). *Eur J Oncol Nurs*. 2004;8 Suppl 1:S31-40
783. Yap Y, Kwok L, Syn N, Chay W, Chia J, Tham C, et al. Predictors of Hand-Foot Syndrome and Pyridoxine for Prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(11):1538-1545. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28715540/>
784. Strumberg D, Awada A, Hirte H, Clark JW, Seeber S, Piccart P, et al. Pooled safety analysis of BAY 43-9006 (sorafenib) monotherapy in patients with advanced solid tumours: Is rash associated with treatment outcome?. *Eur J Cancer*. 2006;42:548-56
785. Azad NS, Aragon-Ching JB, Dahut WL, Gutierrez M, Figg WD, Jain L, et al. Hand-foot skin reaction increases with cumulative sorafenib dose and with combination anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Clin Cancer Res*. 2009;15:1411-6
786. Heo YS, Chang HM, Kim TW, Ryu MH, Ahn JH, Kim SB, et al. Hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine-containing combination chemotherapy. *J Clin Pharmacol*. 2004;44:1166-72
787. Abuhelwa A, Badaoui S, Yuen H, McKinnon R, Ruanglertboon W, Shankaran K, et al. A clinical scoring tool validated with machine learning for predicting severe hand-foot syndrome from sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2022;89(4):479-485. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35226112/>
788. Chu D, Lacouture ME, Fillos T, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*. 2008;47:176-86
789. Lee WJ, Lee JL, Chang SE, Lee MW, Kang YK, Choi JH, et al. Cutaneous adverse effects in patients treated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Br J Dermatol*. 2009;161:1045-51

790. Rosenbaum SE, Wu S, Newman MA, West DP, Kuzel T, Lacouture ME. Dermatological reactions to the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib (Structured abstract). *Supportive Care in Cancer*. 2008;16:557-566
791. Belum VR, Wu S, Lacouture ME. Risk of hand-foot skin reaction with the novel multikinase inhibitor regorafenib: a meta-analysis. *Invest New Drugs*. 2013;31:1078-86
792. Belum VR, Serna-Tamayo C, Wu S, Lacouture ME. Incidence and risk of hand-foot skin reaction with cabozantinib, a novel multikinase inhibitor: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol*. 2015
793. Wardley AM, Pivot X, Morales-Vasquez F, Zetina LM, de Fatima Dias Gaui M, Reyes DO, et al. Randomized phase II trial of first-line trastuzumab plus docetaxel and capecitabine compared with trastuzumab plus docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:976-83
794. Lorusso D, Di Stefano A, Carone V, Fagotti A, Pisconti S, Scambia G. Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ('hand-foot' syndrome). *Ann Oncol*. 2007;18:1159-64
795. Sehouli J, Oskay-Ozcelik G, Kuhne J, Stengel D, Hindenburg HJ, Klare P, et al. Biweekly pegylated liposomal doxorubicin in patients with relapsed ovarian cancer: results of a multicenter phase-II trial. *Ann Oncol*. 2006;17:957-61
796. Strauss HG, Hensen A, Karbe I, Lautenschlager C, Persing M, Thomssen C. Phase II trial of biweekly pegylated liposomal doxorubicin in recurrent platinum-refractory ovarian and peritoneal cancer. *Anticancer Drugs*. 2008;19:541-5
797. Gressett SM, Stanford BL, Hardwicke F. Management of hand-foot syndrome induced by capecitabine. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2006;12:131-41
798. Levy E, Piedbois P, Buyse M, Pignon JP, Rougier P, Ryan L, et al. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. *J Clin Oncol*. 1998;16:3537-41
799. Yen-Revollo JL, Goldberg RM, McLeod HL. Can inhibiting dihydropyrimidine dehydrogenase limit hand-foot syndrome caused by fluoropyrimidines?. *Clin Cancer Res*. 2008;14:8-13
800. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372:30-9
801. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371:1877-88
802. Hofheinz RD, Gencer D, Schulz H, Stahl M, Hegewisch-Becker S, Loeffler LM, et al. Mapisal Versus Urea Cream as Prophylaxis for Capecitabine-Associated Hand-Foot Syndrome: A Randomized Phase III Trial of the AIO Quality of Life Working Group. *J Clin Oncol*. 2015;33:2444-9
803. Ren Z, Zhu K, Kang H, Lu M, Qu Z, Lu L, et al. Randomized controlled trial of the prophylactic effect of urea-based cream on sorafenib-associated hand-foot skin reactions in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015;33:894-900
804. Wolf SL, Qin R, Menon SP, Rowland KM, Thomas S, Delaune R, et al. Placebo-controlled trial to determine the effectiveness of a urea/lactic acid-based topical keratolytic agent for prevention of capecitabine-induced hand-foot syndrome: North Central Cancer Treatment Group Study N05C5. *J Clin Oncol*. 2010;28:5182-7

805. Lee Y, Jung Y, Kim J, Cho S, Kim D, Kim M, et al. Effect of urea cream on sorafenib-associated hand-foot skin reaction in patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter, randomised, double-blind controlled study. *Eur J Cancer*. 2020;140:19-27. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33039810/>
806. Mangili G, Petrone M, Gentile C, De Marzi P, Vigano R, Rabaiotti E. Prevention strategies in palmar-plantar erythrodysesthesia onset: the role of regional cooling. *Gynecologic Oncology*. 2008;108:332-5
807. McCarthy AL, Shaban RZ, Gillespie K, Vick J. Cryotherapy for docetaxel-induced hand and nail toxicity: randomised control trial. *Support Care Cancer*. 2014;22:1375-83
808. Scotte F, Banu E, Medioni J, Levy E, Ebenezer C, Marsan S, et al. Matched case-control phase 2 study to evaluate the use of a frozen sock to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the foot. *Cancer*. 2008;112:1625-31
809. Scotte F, Tourani JM, Banu E, Peyromaure M, Levy E, Marsan S, et al. Multicenter study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand. *J Clin Oncol*. 2005;23:4424-9
810. Lademann J, Martschick A, Kluschke F, Richter H, Fluhr JW, Patzelt A, et al. Efficient prevention strategy against the development of a palmar-plantar erythrodysesthesia during chemotherapy. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014;27:66-70
811. Chen M, Zhang L, Wang Q, Shen J. Pyridoxine for prevention of hand-foot syndrome caused by chemotherapy: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8:e72245
812. Jo SJ, Shin H, Jo S, Kwon O, Myung SK. Prophylactic and therapeutic efficacy of pyridoxine supplements in the management of hand-foot syndrome during chemotherapy: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40:260-70
813. Zhou Y, Peng L, Li Y, Chen L. Prophylactic pyridoxine was not able to reduce the incidence of capecitabine-induced hand-foot syndrome: A meta-analysis. *Biomed Rep*. 2013;1:873-878
814. Watanabe K, Ishibe A, Watanabe J, Ota M, Fujii S, Ichikawa Y, et al. The effect of TJ-28 (Eppikajutsuto) on the prevention of hand-foot syndrome using Capecitabine for colorectal cancer: The Yokohama Clinical Oncology Group Study (YCOG1102). *Indian J Gastroenterol*. 2020;39(2):204-210. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32406009/>
815. von Gruenigen V, Frasure H, Fusco N, DeBernardo R, Eldermire E, Eaton S, et al. A double-blind, randomized trial of pyridoxine versus placebo for the prevention of pegylated liposomal doxorubicin-related hand-foot syndrome in gynecologic oncology patients. *Cancer*. 2010;116:4735-43
816. Chalermchai T, Tantiphlachiva K, Suwanrusme H, Voravud N, Sriuranpong V. Randomized trial of two different doses of pyridoxine in the prevention of capecitabine-associated palmar-plantar erythrodysesthesia. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2010;6:155-60
817. Fang X, Wu Q, Han X, Cao T, Liu L, al. e. High dose pyridoxine for the prevention of hand-foot syndrome caused by capecitabine. *Oncology*. 2010;30:1081-1082
818. Kang YK, Lee SS, Yoon DH, Lee SY, Chun YJ, Kim MS, et al. Pyridoxine is not effective to prevent hand-foot syndrome associated with capecitabine therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 2010;28:3824-9
819. Corrie PG, Bulusu R, Wilson CB, Armstrong G, Bond S, Hardy R, et al. A randomised study evaluating the use of pyridoxine to avoid capecitabine dose modifications. *Br J Cancer*. 2012;107:585-7

820. Braik T, Yim B, Evans AT, Kassem M, Mullane M, Lad T, et al. Randomized trial of vitamin B6 for preventing hand-foot syndrome from capecitabine chemotherapy. *J Community Support Oncol*. 2014;12:65-70
821. Mortimer J, Lauman M, Tan B, Dempsey C, Shillington A, Hutchins K. Pyridoxine treatment and prevention of hand-and-foot syndrome in patients receiving capecitabine. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2003;9:161-166
822. Yoshimoto N, Yamashita T, Fujita T, Hayashi H, Tsunoda N, Kimura M, et al. Impact of prophylactic pyridoxine on occurrence of hand-foot syndrome in patients receiving capecitabine for advanced or metastatic breast cancer. *Breast Cancer*. 2010;17:298-302
823. Ota M, Tatsumi K, Suwa H, Watanabe J, Watanabe K, Osada S, et al. The Effect of Pyridoxine for Prevention of Hand-Foot Syndrome in Colorectal Cancer Patients with Adjuvant Chemotherapy Using Capecitabine: A Randomized Study. *Hepatogastroenterology*. 2014;61:1008-13
824. Templeton AJ, Ribi K, Surber C, Sun H, Hsu Schmitz SF, Beyeler M, et al. Prevention of palmar-plantar erythrodysesthesia with an antiperspirant in breast cancer patients treated with pegylated liposomal doxorubicin (SAKK 92/08). *Breast*. 2014;23:244-9
825. Lacouture M, Sibaud V, Gerber P, van den Hurk C, Ferne1ndez-Pef1as P, Santini D, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2021;32(2):157-170. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33248228/>
826. Zhang RX, Wu XJ, Lu SX, Pan ZZ, Wan DS, Chen G. The effect of COX-2 inhibitor on capecitabine-induced hand-foot syndrome in patients with stage II/III colorectal cancer: a phase II randomized prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011;137:953-7
827. Zhang RX, Wu XJ, Wan DS, Lu ZH, Kong LH, Pan ZZ, et al. Celecoxib can prevent capecitabine-related hand-foot syndrome in stage II and III colorectal cancer patients: result of a single-center, prospective randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2012;23:1348-53
828. Kohne CH, De Greve J, Hartmann JT, Lang I, Vergauwe P, Becker K, et al. Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer EORTC study 40015. *Ann Oncol*. 2008;19:920-6
829. Elyasi S, Shojaee F, Allahyari A, Karimi G. Topical Silymarin Administration for Prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Phytother Res*. 2017;31(9):1323-1329. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28635153/>
830. Shinohara N, Nonomura N, Eto M, Kimura G, Minami H, Tokunaga S, et al. A randomized multicenter phase II trial on the efficacy of a hydrocolloid dressing containing ceramide with a low-friction external surface for hand-foot skin reaction caused by sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2014;25:472-6
831. Charalambous A, Tsitsi T, Astras G, Paikousis L, Filippou E. A pilot randomized double-blind, placebo-controlled study on the effects of the topical application of pyridoxine on palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE) induced by capecitabine or pegylated liposomal doxorubicin (PLD). *Eur J Oncol Nurs*. 2021;50:101866. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33227569/>
832. Meadows KL, Rushing C, Honeycutt W, Latta K, Howard L, Arrowood CA, et al. Treatment of palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE) with topical sildenafil: a pilot study. *Support Care Cancer*. 2015;23:1311-9

833. Rodredguez-Garzotto A, Iglesias-Docampo L, Dedaz-Garcada C, Ruppen I, Xime9nez-Embfan P, Gf3mez C, et al. Topical heparin as an effective and safe treatment for patients with capecitabine-induced hand-foot syndrome: results of a phase IIA trial supported by proteomic profiling of skin biopsies. *Ther Adv Med Oncol*. 2022;14:17588359221086911. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35356259/>
834. Robert C, Sibaud V, Mateus C, Verschoore M, Charles C, Lanoy E, et al. Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. *Lancet Oncol*. 2015;16:e181-9
835. Rafi L, Friedrich M, Tilgen W, Reichrath J. Severe nail changes due to Docetaxel treatment. *Eur J Dermatol*. 2003;13:610-1
836. Woo IS, Shim KH, Kim GY, Lee MA, Kang JH, Hong YS, et al. Nail changes during docetaxel containing combination chemotherapy. *Korean J Intern Med*. 2004;19:132-3
837. Lau CP, Hui P, Chan TC. Docetaxel-induced nail toxicity: a case of severe onycholysis and topic review. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124:2559-60
838. Akoglu G. Docetaxel-induced palmoplantar erythrodysesthesia syndrome and long-lasting multiple nail changes. *Indian J Pharmacol*. 2014;46:225-7
839. Hong J, Park SH, Choi SJ, Lee SH, Lee KC, Lee JI, et al. Nail toxicity after treatment with docetaxel: a prospective analysis in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2007;37:424-8
840. Yorulmaz A, Dogan M, Artuz F, Zengin N. Comparison of pigmentary side effects of taxanes and anthracyclines: an onychoscopic evaluation. *Cutan Ocul Toxicol*. 2017;36(2):135-139. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27086693/>
841. Garden BC, Wu S, Lacouture ME. The risk of nail changes with epidermal growth factor receptor inhibitors: a systematic review of the literature and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:400-8
842. Mortimer J, Jung J, Yuan Y, Kruper L, Stewart D, Chung S, et al. Skin/nail infections with the addition of pertuzumab to trastuzumab-based chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;148:563-70
843. Ishiguro H, Takashima S, Yoshimura K, Yano I, Yamamoto T, Niimi M, et al. Degree of freezing does not affect efficacy of frozen gloves for prevention of docetaxel-induced nail toxicity in breast cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2012;20:2017-24
844. Floersheim GL. [Treatment of brittle fingernails with biotin]. *Z Hautkr*. 1989;64:41-8
845. Scheinfeld N, Dahdah MJ, Scher R. Vitamins and minerals: their role in nail health and disease. *J Drugs Dermatol*. 2007;6:782-7
846. Capriotti K, Anadkat M, Choi J, Kaffenberger B, McLellan B, Barone S, et al. A randomized phase 2 trial of the efficacy and safety of a novel topical povidone-iodine formulation for Cancer therapy-associated Paronychia. *Invest New Drugs*. 2019;37(6):1247-1256. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31240513/>
847. Ensslin CJ, Rosen AC, Wu S, Lacouture ME. Pruritus in patients treated with targeted cancer therapies: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:708-20
848. Gandhi M, Oishi K, Zubal B, Lacouture ME. Unanticipated toxicities from anticancer therapies: survivors' perspectives. *Support Care Cancer*. 2010;18:1461-8
849. Rosen AC, Case EC, Dusza SW, Balagula Y, Gordon J, West DP, et al. Impact of dermatologic adverse events on quality of life in 283 cancer patients: a questionnaire study in a dermatology referral clinic. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14:327-33

850. Joshi SS, Ortiz S, Witherspoon JN, Rademaker A, West DP, Anderson R, et al. Effects of epidermal growth factor receptor inhibitor-induced dermatologic toxicities on quality of life. *Cancer*. 2010;116:3916-23
851. Potthoff K, Hofheinz R, Hassel JC, Volkenandt M, Lordick F, Hartmann JT, et al. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion. *Ann Oncol*. 2011;22:524-35
852. Valentine J, Belum VR, Duran J, Ciccolini K, Schindler K, Wu S, et al. Incidence and risk of xerosis with targeted anticancer therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:656-67
853. Agero AL, Dusza SW, Benvenuto-Andrade C, Busam KJ, Myskowski P, Halpern AC. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:657-70
854. Lacouture ME, Lai SE. The PRIDE (Papulopustules and/or paronychia, Regulatory abnormalities of hair growth, Itching, and Dryness due to Epidermal growth factor receptor inhibitors) syndrome. *Br J Dermatol*. 2006;155:852-4
855. Osio A, Mateus C, Soria JC, Massard C, Malka D, Boige V, et al. Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Br J Dermatol*. 2009;161:515-21
856. Belum V, Benhuri B, Postow M, Hellmann M, Lesokhin A, Segal N, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer*. 2016;60:12-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27043866/>
857. Clabbers J, Boers-Doets C, Gelderblom H, Stijnen T, Lacouture M, van der Hoeven K, et al. Xerosis and pruritus as major EGFR-associated adverse events. *Support Care Cancer*. 2016;24(2):513-521. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26111953/>
858. Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Skov PS, et al. Proteinase-activated receptor-2 mediates itch: a novel pathway for pruritus in human skin. *J Neurosci*. 2003;23:6176-80
859. Shim JH, Park JH, Lee JH, Lee DY, Lee JH, Yang JM. Moisturizers are effective in the treatment of xerosis irrespectively from their particular formulation: results from a prospective, randomized, double-blind controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015
860. Santini D, Vincenzi B, Guida FM, Imperatori M, Schiavon G, Venditti O, et al. Aprepitant for management of severe pruritus related to biological cancer treatments: a pilot study. *Lancet Oncol*. 2012;13:1020-4
861. Barrios D, Phillips G, Geisler A, Trelles S, Markova A, Noor S, et al. IgE blockade with omalizumab reduces pruritus related to immune checkpoint inhibitors and anti-HER2 therapies. *Ann Oncol*. 2021;32(6):736-745. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33667669/>
862. Gutzmer R, Sibaud V, Hassel J. IgE blockade in the management of eosinophil-associated recalcitrant pruritus due to medical tumor therapy. *Ann Oncol*. 2021;32(6):696-697. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33882330/>
863. Hirotsu K, Neal T, Khodadoust M, Wang J, Rieger K, Strelo J, et al. Clinical Characterization of Mogamulizumab-Associated Rash During Treatment of Mycosis Fungoides or Se9zary Syndrome. *JAMA Dermatol*. 2021;157(6):700-707. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33881447/>
864. Co-primary endpoint of overall survival for tebentafusp (tebe)-induced rash in a phase 3 randomized trial comparing tebe versus investigator's choice (IC) in first-line

- metastatic uveal melanoma. 2021;39:15_suppl:9527. URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9527
865. Heinzerling L, Tomsitz D, Anliker M. Is drug allergy less prevalent than previously assumed? A 5-year analysis. *Br J Dermatol*. 2012;166(1):107-14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21916887/>
866. Shi V, Rodic N, Gettinger S, Leventhal J, Neckman J, Girardi M, et al. Clinical and Histologic Features of Lichenoid Mucocutaneous Eruptions Due to Anti-Programmed Cell Death 1 and Anti-Programmed Cell Death Ligand 1 Immunotherapy. *JAMA Dermatol*. 2016;152(10):1128-1136. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27411054/>
867. Kratzsch D, Simon J, Ziemer M. Lichen planus-like drug eruption on anti-PD-1 therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15(12):1238-1240. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29211335/>
868. Goldinger S, Stieger P, Meier B, Micaletto S, Contassot E, French L, et al. Cytotoxic Cutaneous Adverse Drug Reactions during Anti-PD-1 Therapy. *Clin Cancer Res*. 2016;22(16):4023-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26957557/>
869. Schaberg K, Novoa R, Wakelee H, Kim J, Cheung C, Srinivas S, et al. Immunohistochemical analysis of lichenoid reactions in patients treated with anti-PD-L1 and anti-PD-1 therapy. *J Cutan Pathol*. 2016;43(4):339-46. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26762844/>
870. Hofmann L, Forschner A, Loquai C, Goldinger S, Zimmer L, Ugurel S, et al. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016;60:190-209. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27085692/>
871. Reschke R, Mockenhaupt M, Simon J, Ziemer M. Severe bullous skin eruptions on checkpoint inhibitor therapy - in most cases severe bullous lichenoid drug eruptions. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17(9):942-948. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31210413/>
872. Czuczman M, Fayad L, Delwail V, Cartron G, Jacobsen E, Kuliczowski K, et al. Ofatumumab monotherapy in rituximab-refractory follicular lymphoma: results from a multicenter study. *Blood*. 2012;119(16):3698-704. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22389254/>
873. Kuten-Shorrer M, Hochberg E, Woo S. Lichenoid mucosal reaction to rituximab. *Oncologist*. 2014;19(10):e12-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25170011/>
874. Wahiduzzaman M, Pubalan M. Oral and cutaneous lichenoid reaction with nail changes secondary to imatinib: report of a case and literature review. *Dermatol Online J*. 2008;14(12):14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19265627/>
875. Asarch A, Gottlieb A, Lee J, Masterpol K, Scheinman P, Stadecker M, et al. Lichen planus-like eruptions: an emerging side effect of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(1):104-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19539844/>
876. De Simone C, Caldarola G, D'Agostino M, Rotoli M, Capizzi R, Amerio P. Lichenoid reaction induced by adalimumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(5):626-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18005023/>
877. Vergara G, Silvestre J, Betlloch I, Vela P, Albares M, Pascual J. Cutaneous drug eruption to infliximab: report of 4 cases with an interface dermatitis pattern. *Arch Dermatol*. 2002;138(9):1258-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12225003/>
878. Inoue A, Sawada Y, Yamaguchi T, Ohmori S, Omoto D, Haruyama S, et al. Lichenoid drug eruption caused by adalimumab: a case report and literature review. *Eur J Dermatol*. 2017;27(1):69-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27777187/>

879. Doesch J, Debus D, Meyer C, Papadopoulos T, Schultz E, Ficker J, et al. Afatinib-associated Stevens-Johnson syndrome in an EGFR-mutated lung cancer patient. *Lung Cancer*. 2016;95:35-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27040849/>
880. Nfchnen V, Schf6n M, Mf6ssner R. Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse Overlap bei einem NSCLC-Patienten unter Afatinib-Behandlung. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(2):198-201. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29418110/>
881. Otsuka T, Tanaka A, Azukizawa H, Sasaki S, Ishijima M, Matsuki T, et al. Successful treatment with gefitinib after Stevens-Johnson syndrome associated with afatinib therapy in a patient with adenocarcinoma of the lung. *Int Cancer Conf J*. 2017;6(1):38-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31149467/>
882. Lin W, Lin W, Yang J, Chang Y, Ho H, Yang L, et al. Fatal toxic epidermal necrolysis associated with cetuximab in a patient with colon cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(16):2779-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18509187/>
883. Yoon J, Oh C, Kim C. Stevens-johnson syndrome induced by vandetanib. *Ann Dermatol*. 2011;23(Suppl 3):S343-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22346274/>
884. Jackman D, Cioffredi L, Jacobs L, Sharmeen F, Morse L, Lucca J, et al. A phase I trial of high dose gefitinib for patients with leptomeningeal metastases from non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2015;6(6):4527-36. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25784657/>
885. Ziemer M, Fries V, Paulmann M, Mockenhaupt M. Epidermal necrolysis in the context of immuno-oncologic medication as well as kinase inhibitors and biologics. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20(6):777-786. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35711043/>
886. Ikeda M, Fujita T, Amoh Y, Mii S, Matsumoto K, Iwamura M. Stevens-Johnson syndrome induced by sorafenib for metastatic renal cell carcinoma. *Urol Int*. 2013;91(4):482-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23969404/>
887. Lewin J, Farley-Loftus R, Pomeranz M. Erythema multiforme-like drug reaction to sorafenib. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(12):1462-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22134572/>
888. Pichard D, Cardones A, Chu E, Dahut W, Kong H. Sorafenib-Induced Eruption Mimicking Erythema Multiforme. *JAMA Dermatol*. 2016;152(2):227-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26422655/>
889. Lapresta A, Dotor A, Gonze1lez-Herrada C. Toxic epidermal necrolysis induced by vemurafenib. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(8):682-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26051238/>
890. Sinha R, Lecamwasam K, Purshouse K, Reed J, Middleton M, Fearfield L. Toxic epidermal necrolysis in a patient receiving vemurafenib for treatment of metastatic malignant melanoma. *Br J Dermatol*. 2014;170(4):997-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24359127/>
891. Hsiao L, Chung H, Lin J, Chiou T, Liu J, Fan F, et al. Stevens-Johnson syndrome after treatment with STI571: a case report. *Br J Haematol*. 2002;117(3):620-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12028031/>
892. Valeyrie L, Bastuji-Garin S, Revuz J, Bachot N, Wechsler J, Berthaud P, et al. Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI571) in Philadelphia chromosome-positive leukemias: a prospective study of 54 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(2):201-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12582389/>

893. Yang S, Wu L, Li X, Huang J, Zhong J, Chen X. Crizotinib-associated toxic epidermal necrolysis in an ALK-positive advanced NSCLC patient. *Mol Clin Oncol*. 2018;8(3):457-459. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29456853/>
894. Fang B, Song Y, Ma J, Zhao R. Severe epidermal necrolysis after bortezomib treatment for multiple myeloma. *Acta Haematol*. 2007;118(2):65-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17505132/>
895. Lee H, Song I, Friedrich M, Gauliard A, Detert J, Rf6wert J, et al. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Br J Dermatol*. 2007;156(3):486-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17300238/>
896. Mounach A, Rezqi A, Nouijai A, Ghoslani I, Achemlal L, Maghraoui A, et al. Stevens-Johnson syndrome complicating adalimumab therapy in rheumatoid arthritis disease. *Rheumatol Int*. 2013;33(5):1351-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22187054/>
897. de Groot A. Systemic allergic dermatitis (systemic contact dermatitis) from pharmaceutical drugs: A review. *Contact Dermatitis*. 2022;86(3):145-164. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34837391/>
898. Heusermann P, Harr T, Bircher A. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome?. *Contact Dermatitis*. 2004;51(5-6):297-310. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15606657/>
899. Cohen P. Zoledronic acid-associated symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE): report of baboon syndrome in a woman with recurrent metastatic breast cancer after receiving zoledronic acid. *Dermatol Online J*. 2015;21(8). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26437156/>
900. Copps B, Lacroix J, Sasseville D. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema secondary to epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib. *JAAD Case Rep*. 2020;6(3):172-175. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32099886/>
901. Baykal C, Erkek E, Tutar E, Yfccc K, Ayhan A. Cutaneous fixed drug eruption to paclitaxel; a case report. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2000;21(2):190-1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10843484/>
902. Young P, Montemarano A, Lee N, Sau P, Weiss R, James W. Hypersensitivity to paclitaxel manifested as a bullous fixed drug eruption. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34(2 Pt 1):313-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8642105/>
903. Del Rosario M, Tsai H, Dasanu C. Fixed Drug Eruption Late in the Course of Capecitabine Therapy. *Conn Med*. 2016;80(4):223-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27265926/>
904. Nikolaou V, Sibaud V, Fattore D, Sollena P, Ortiz-Brugues A, Giaccherio D, et al. Immune checkpoint-mediated psoriasis: A multicenter European study of 115 patients from the European Network for Cutaneous Adverse Event to Oncologic Drugs (ENCADO) group. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(5):1310-1320. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33279646/>
905. Phillips G, Wu J, Hellmann M, Postow M, Rizvi N, Freites-Martinez A, et al. Treatment Outcomes of Immune-Related Cutaneous Adverse Events. *J Clin Oncol*. 2019;37(30):2746-2758. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31216228/>
906. Constantinou A, Kotecha D, Laouris P, de Paula B. A closer look at chemotherapy-induced flagellate dermatitis. *Skin Health Dis*. 2022;2(1):e92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35665202/>

907. Vennepureddy A, Siddique M, Odaimi M, Terjanian T. Bleomycin-induced flagellate erythema in a patient with Hodgkin's lymphoma - A case report and review of literature. *J Oncol Pharm Pract.* 2016;22(3):556-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25855241/>
908. Changel K, Raina H, Changel Q, Raina M. Bleomycin-induced Flagellate Erythema: A Rare and Unique Drug Rash. *West Indian Med J.* 2014;63(7):807-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25867573/>
909. Lim D, Aussedat M, Maillet-Lebel N, Marcoux D. Flagellate Dermatitis in a Child Most Likely Secondary to Doxorubicin. *Pediatr Dermatol.* 2017;34(5):e257-e259. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28804924/>
910. Vadeboncoeur S, Cf4te9 B. Flagellate Pattern of Toxic Erythema of Chemotherapy Due to Doxorubicin: A Case Report. *J Cutan Med Surg.* 2016;20(5):481-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27068228/>
911. Cohen P. Trastuzumab-Associated Flagellate Erythema: Report in a Woman with Metastatic Breast Cancer and Review of Antineoplastic Therapy-Induced Flagellate Dermatoses. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2015;5(4):253-264. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26506993/>
912. Mahmoud B, Eide M. Bendamustine-induced "flagellate dermatitis". *Dermatol Online J.* 2012;18(11):12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23217953/>
913. Yokoyama W. Contact hypersensitivity: not just T cells!. *Nat Immunol.* 2006;7(5):437-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16622426/>
914. Brauer J, Votava H, Meehan S, Soter N. Lichenoid drug eruption. *Dermatol Online J.* 2009;15(8):13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19891921/>
915. Yawalkar N, Pichler W. [Mechanisms of cutaneous drug reactions]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2004;2(12):1013-23; quiz 1024-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16285316/>
916. Meller S, Gilliet M, Homey B. Chemokines in the pathogenesis of lichenoid tissue reactions. *J Invest Dermatol.* 2009;129(2):315-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18719608/>
917. Wakade D, Carlos G, Hwang S, Chou S, Hui R, Fernandez-Peflas P. PD-1 inhibitors induced bullous lichen planus-like reactions: a rare presentation and report of three cases. *Melanoma Res.* 2016;26(4):421-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27135655/>
918. Lage D, Juliano P, Metze K, de Souza E, Cintra M. Lichen planus and lichenoid drug-induced eruption: a histological and immunohistochemical study. *Int J Dermatol.* 2012;51(10):1199-205. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22416968/>
919. Van den Haute V, Antoine J, Lachapelle J. Histopathological discriminant criteria between lichenoid drug eruption and idiopathic lichen planus: retrospective study on selected samples. *Dermatologica.* 1989;179(1):10-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2527767/>
920. Oliver G, Winkelmann R, Muller S. Lichenoid dermatitis: a clinicopathologic and immunopathologic review of sixty-two cases. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21(2 Pt 1):284-92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2768578/>
921. Kawsar A, Edwards C, Patel P, Heywood R, Gupta A, Mann J, et al. Checkpoint inhibitor-associated bullous cutaneous immune-related adverse events: a multicentre observational study. *Br J Dermatol.* 2022;187(6):981-987. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35976170/>
922. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology.* 2005;209(2):209-16. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15767038/>

923. Dre9no B, Ribas A, Larkin J, Ascierto P, Hauschild A, Thomas L, et al. Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafenib in the coBRIM study. *Ann Oncol*. 2017;28(5):1137-1144. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28444112/>
924. Neha R, Beulah E, Anusha B, Vasista S, Stephy C, Subeesh V. Vemurafenib Induced Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): A Disproportionality Analysis in FAERS Database. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*. 2021;16(2):168-173. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32598268/>
925. Bre9geon B, Bernier C, Josselin N, Peuvrel L, Le Moigne M, Saint-Jean M, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome induced by combination of vemurafenib and cobimetinib in melanoma: A series of 11 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):558-562. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30081108/>
926. Imafuku K, Yoshino K, Ishiwata K, Otobe S, Tsuboi S, Ohara K, et al. Severe rash associated with vemurafenib administration following nivolumab therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(10):e84-e86. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26372833/>
927. Peuvrel L, Que9reux G, Saint-Jean M, Brocard A, Nguyen J, Khammari A, et al. Profile of vemurafenib-induced severe skin toxicities. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(2):250-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26524690/>
928. Torres-Navarro I, de Unamuno-Bustos B, Botella-Estrada R. Systematic review of BRAF/MEK inhibitors-induced Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(3):607-614. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32846030/>
929. Goldman J, Duval-Modeste A, Lambert A, Contentin N, Courville P, Musette P, et al. [Imatinib-induced DRESS]. *Ann Dermatol Venereol*. 2008;135(5):393-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18457727/>
930. Le Nouail P, Viseux V, Chaby G, Billet A, Denoeux J, Lok C. [Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) following imatinib therapy]. *Ann Dermatol Venereol*. 2006;133(8-9 Pt 1):686-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17053739/>
931. Kumar M, Mandal P, Dolai T, Bhattacharrya M. Imatinib causing drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: A rare cutaneous reaction. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5(Suppl 2):S120-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25593801/>
932. Saidi W, Lahouel I, Laarif M, Aounallah A. A new case of imatinib-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2017;83(2):224-226. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28164890/>
933. Ben-Ami E, Castells M, Connell N, Rutherford A, Thornton K. Imatinib-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms in solid tumors: a patient with dermatofibrosarcoma protuberans and successful desensitization management. *Anticancer Drugs*. 2018;29(9):919-923. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30096127/>
934. Vatel O, Aumont C, Mathy V, Petit M, Ferial J, Sloma I, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) induced by imatinib in chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(2):473-474. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27389710/>
935. Kim D, Lee S, Nam H, Jeon D, Park N, Nam Y, et al. A Case of Sorafenib-induced DRESS Syndrome in Hepatocellular Carcinoma. *Korean J Gastroenterol*. 2016;67(6):337-340. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27312836/>
936. Rahmani H, Mohebbi N, Sajjadi-Jazi S. DRESS Syndrome Induced by Sorafenib in a Patient With Medullary Thyroid Cancer: A Case Report. *Hosp Pharm*. 2021;56(6):646-649. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34732916/>

937. Salame N, Chow M, Ochoa M, Compoginis G, Crew A. Sorafenib Toxicity Mimicking Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(5):468-469. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31141856/>
938. Huang J, Meng L, Yang B, Sun S, Luo Z, Chen H. Safety Profile of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors: A Disproportionality Analysis of FDA Adverse Event Reporting System. *Sci Rep*. 2020;10(1):4803. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179761/>
939. Marigliano B, Rosa F, Internullo M, Scuro L, Tavanti A, Del Vecchio L, et al. When Autoimmunity 'DRESSes up': A Case after Certolizumab Therapy. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2022;9(7):003451. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36051169/>
940. Morrisroe K, Wong M. Drug-induced hypereosinophilia related to tocilizumab therapy for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(11):2113-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26224305/>
941. Brockow K, Arder-Jones M, Mockenhaupt M, Aberer W, Barbaud A, Caubet J, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74(1):14-27. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30028512/>
942. Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet A, Grossin M, Lebrun-Vignes B, et al. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol*. 2001;137(3):301-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11255328/>
943. Kardaun S, Mockenhaupt M, Roujeau J. Comments on: DRESS syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(5):1000-1000.e2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25437959/>
944. Kardaun S, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici B, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist?. *Br J Dermatol*. 2007;156(3):609-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17300272/>
945. Chen Y, Chiu H, Chu C. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol*. 2010;146(12):1373-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20713773/>
946. Phillips E, Bigliardi P, Bircher A, Broyles A, Chang Y, Chung W, et al. Controversies in drug allergy: Testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):66-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30573342/>
947. Ros J, Muf1oz-Couselo E. DRESS syndrome due to vemurafenib treatment: switching BRAF inhibitor to solve a big problem. *BMJ Case Rep*. 2018;2018: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30275021/>
948. Bellf3n T, Lerma V, Gonze1lez-Valle O, Gonze1lez Herrada C, de Abajo F. Vemurafenib-induced toxic epidermal necrolysis: possible cross-reactivity with other sulfonamide compounds. *Br J Dermatol*. 2016;174(3):621-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26412570/>
949. Lin C, Liu S, Lo T, Lee J, Su P. Successful erlotinib rechallenge in an EGFR-mutant metastatic non-small cell lung cancer patient with afatinib-induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: A case report. *Thorac Cancer*. 2022;13(3):494-496. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34918465/>
950. Kohlmann J, Reschke R, Mockenhaupt M, Ziemer M. Severe skin eruption with features of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) during vemurafenib treatment of melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(3):e242-e244. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34704628/>

951. Uhara H, Kiyohara Y, Tsuda A, Takata M, Yamazaki N. Characteristics of adverse drug reactions in a vemurafenib early post-marketing phase vigilance study in Japan. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(2):169-175. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28674996/>
952. Harding J, Pulitzer M, Chapman P. Vemurafenib sensitivity skin reaction after ipilimumab. *N Engl J Med*. 2012;366(9):866-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22375995/>
953. Tahseen A, Patel N. Successful dabrafenib transition after vemurafenib-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with metastatic melanoma. *JAAD Case Rep*. 2018;4(9):930-933. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30320198/>
954. Jeudy G, Dalac-Rat S, Bonniaud B, Hervieu A, Petrella T, Collet E, et al. Successful switch to dabrafenib after vemurafenib-induced toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2015;172(5):1454-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25384395/>
955. Luherne C, Darrigade A, Dutriaux C, Prey S, Milpied B. Reintroduction of dabrafenib after previous vemurafenib-induced DRESS: Not always safe!. *JAAD Case Rep*. 2019;5(5):422-423. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31061867/>
956. Sidoroff A. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Chem Immunol Allergy*. 2012;97:139-48. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22613859/>
957. Roujeau J, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume J, Bernard P, Lok C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol*. 1991;127(9):1333-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1832534/>
958. Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Haddad C, Bouvresse S, Ortonne N, Duong T, et al. Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study on 58 patients. *Br J Dermatol*. 2013;169(6):1223-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23855377/>
959. Beylot C, Bioulac P, Doutre M. [Acute generalized exanthematic pustuloses (four cases) (author's transl)]. *Ann Dermatol Venerol*. 1980;107(1-2):37-48. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6989310/>
960. Baker H, Ryan T. Generalized pustular psoriasis A clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br J Dermatol*. 1968;80(12):771-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4236712/>
961. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck J, Vaillant L, Roujeau J. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)--a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol*. 2001;28(3):113-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11168761/>
962. Chang S, Huang Y, Yang C, Hu S, Hong H. Clinical manifestations and characteristics of patients with acute generalized exanthematous pustulosis in Asia. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(4):363-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18709306/>
963. Halevy S, Ghislain P, Mockenhaupt M, Fagot J, Bouwes Bavinck J, Sidoroff A, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):25-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17919772/>
964. Britschgi M, Pichler W. Acute generalized exanthematous pustulosis, a clue to neutrophil-mediated inflammatory processes orchestrated by T cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2(4):325-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12130947/>
965. Britschgi M, Steiner U, Schmid S, Depta J, Senti G, Bircher A, et al. T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Clin Invest*. 2001;107(11):1433-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11390425/>

966. Schmid S, Kuechler P, Britschgi M, Steiner U, Yawalkar N, Limat A, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: role of cytotoxic T cells in pustule formation. *Am J Pathol.* 2002;161(6):2079-86. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12466124/>
967. Schlapbach C, Zawodniak A, Irla N, Adam J, Hunger R, Yerly D, et al. NKp46+ cells express granulysin in multiple cutaneous adverse drug reactions. *Allergy.* 2011;66(11):1469-76. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21819408/>
968. Kabashima R, Sugita K, Sawada Y, Hino R, Nakamura M, Tokura Y. Increased circulating Th17 frequencies and serum IL-22 levels in patients with acute generalized exanthematous pustulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(4):485-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20569282/>
969. Wolkenstein P, Chosidow O, Fle9chet M, Robbiola O, Paul M, Dume9 L, et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis.* 1996;35(4):234-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8957644/>
970. Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol.* 2013;168(3):555-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23136927/>
971. Vallejo-Yagfce E, Martinez-De la Torre A, Mohamad O, Sabu S, Burden A. Drug Triggers and Clinic of Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP): A Literature Case Series of 297 Patients. *J Clin Med.* 2022;11(2): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35054090/>
972. Epidermal Necrolysis (Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis). *Fitzpatrick's Dermatology*, 9e. 2019; URL: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1162814448
973. Naegele D, Sekula P, Paulmann M, Mockenhaupt M. Incidence of Epidermal Necrolysis: Results of the German Registry. *J Invest Dermatol.* 2020;140(12):2525-2527. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353449/>
974. Rzany B, Hering O, Mockenhaupt M, Schrf6der W, Goertler E, Ring J, et al. Histopathological and epidemiological characteristics of patients with erythema exudativum multiforme major, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 1996;135(1):6-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8776350/>
975. Mirjana Ziemer, Maja Mockenhaupt. Severe Drug-Induced Skin Reactions: Clinical Pattern, Diagnostics and Therapy. 2011;Ch. 6. URL: <https://doi.org/10.5772/22335>
976. White K, Abe R, Arden-Jones M, Beachkofsky T, Bouchard C, Carleton B, et al. SJS/TEN 2017: Building Multidisciplinary Networks to Drive Science and Translation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(1):38-69. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29310768/>
977. Chung W, Hung S, Yang J, Su S, Huang S, Wei C, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med.* 2008;14(12):1343-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19029983/>
978. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck J, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol.* 2008;128(1):35-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17805350/>

979. Lin M, Dai Y, Pwu R, Chen Y, Chang N. Risk estimates for drugs suspected of being associated with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control study. *Intern Med J.* 2005;35(3):188-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15737140/>
980. Grfcnwald P, Mockenhaupt M, Panzer R, Emmert S. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis - diagnosis and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(6):547-553. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469468/>
981. Bolognia J, Cooper D, Glusac E. Toxic erythema of chemotherapy: a useful clinical term. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(3):524-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18694683/>
982. Hunjan M, Nowshen S, Ramos-Rodriguez A, Hashmi S, Bridges A, Lehman J, et al. Clinical and histopathological spectrum of toxic erythema of chemotherapy in patients who have undergone allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2019;12(1):19-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30248313/>
983. Repass T, Wetter D, Camilleri M. Toxic erythema of chemotherapy. *Am J Hematol.* 2012;87(9):923. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22072527/>
984. Waltzer J, Flowers F. Bullous variant of chemotherapy-induced acral erythema. *Arch Dermatol.* 1993;129(1):43-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8420487/>
985. Huang V, Anadkat M. Dermatologic manifestations of cytotoxic therapy. *Dermatol Ther.* 2011;24(4):401-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21910798/>
986. Inokuchi M, Ishikawa S, Furukawa H, Takamura H, Ninomiya I, Kitagawa H, et al. Treatment of capecitabine-induced hand-foot syndrome using a topical retinoid: A case report. *Oncol Lett.* 2014;7(2):444-448. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24396465/>
987. Richards K, Ivan D, Rashid R, Chon S. Paclitaxel-induced acral erythema. *Arch Dermatol.* 2012;148(11):1333-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23165853/>
988. Zils K, Wilhelm M, Reeh T, Bielack S. Bullous variant of acral erythema in a child after high-dose methotrexate. *Pediatr Hematol Oncol.* 2012;29(4):378-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22568802/>
989. Chun Y, Chang S, Oh D, Park W. A case of cutaneous reaction to chemotherapeutic agents showing epidermal dysmaturation. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(2 Pt 2):358-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10901723/>
990. Zhang B, Bolognia J, Marks P, Podoltsev N. Enhanced skin toxicity associated with the combination of clofarabine plus cytarabine for the treatment of acute leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;74(2):303-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24908437/>
991. Tezer H, Kuskonmaz B, Kara A, Devrim I, Tuncer M, Cengiz A, et al. Intravenous immunoglobulin in the treatment of severe methotrexate-induced acral erythema. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30(5):391-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18458576/>
992. Andersen K, Hjorth N, Menne T. The baboon syndrome: systemically-induced allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* 1984;10(2):97-100. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6232098/>
993. Wolf R, Tfczfcn Y. Baboon syndrome and toxic erythema of chemotherapy: Fold (intertriginous) dermatoses. *Clin Dermatol.* 2015;33(4):462-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26051062/>
994. Anderson H, Lee J. A Review of Fixed Drug Eruption with a Special Focus on Generalized Bullous Fixed Drug Eruption. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(9): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34577848/>

995. Arnold A, Hausermann P, Bach S, Bircher A. Recurrent flexural exanthema (SDRIFE or baboon syndrome) after administration of two different iodinated radio contrast media. *Dermatology*. 2007;214(1):89-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17191055/>
996. Magnolo N, Metze D, Ste4nder S. Pustulobullf6se Variante eines SDRIFE (symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15(6):657-659. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28591434/>
997. Tan S, Tan J. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(4):313-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21659857/>
998. Nespoulous L, Matei I, Charissoux A, Be9dane C, Assikar S. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) associated with pristinamycin, secnidazole, and nefopam, with a review of the literature. *Contact Dermatitis*. 2018;79(6):378-380. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30062790/>
999. McClatchy J, Yap T, Nirenberg A, Scardamaglia L. Fixed drug eruptions - the common and novel culprits since 2000. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20(10):1289-1302. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36210056/>
1000. Hofmann G, Weber B. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, potential mechanisms and clinical consequences. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(1):19-29. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33491908/>
1001. Lembo S, Raimondo A, Conti V, Venturini M. Photosensitivity and cancer immune-targeted therapies. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2020;36(3):172-178. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978248/>
1002. Sibaud V. Anticancer treatments and photosensitivity. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36 Suppl 6(Suppl 6):51-58. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35738806/>
1003. Moore D. Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Saf*. 2002;25(5):345-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12020173/>
1004. Blakely K, Drucker A, Rosen C. Drug-Induced Photosensitivity-An Update: Culprit Drugs, Prevention and Management. *Drug Saf*. 2019;42(7):827-847. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30888626/>
1005. Dubakienė R, Kuprienė M. Scientific problems of photosensitivity. *Medicina (Kaunas)*. 2006;42(8):619-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16963827/>
1006. Ferguson J. Photosensitivity due to drugs. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2002;18(5):262-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12390668/>
1007. Kato Y, Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K. Exacerbation of psoriasis vulgaris during nivolumab for oral mucosal melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(10):e89-e91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26388113/>
1008. Ohtsuka M, Miura T, Mori T, Ishikawa M, Yamamoto T. Occurrence of Psoriasiform Eruption During Nivolumab Therapy for Primary Oral Mucosal Melanoma. *JAMA Dermatol*. 2015;151(7):797-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25875052/>
1009. Voudouri D, Nikolaou V, Laschos K, Charpidou A, Soupos N, Triantafyllopoulou I, et al. Anti-PD1/PDL1 induced psoriasis. *Curr Probl Cancer*. 2017;41(6):407-412. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29096940/>
1010. Totonchy M, Ezaldein H, Ko C, Choi J. Inverse Psoriasiform Eruption During Pembrolizumab Therapy for Metastatic Melanoma. *JAMA Dermatol*. 2016;152(5):590-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26675815/>

1011. Bonigen J, Raynaud-Donzel C, Hureauux J, Kramkimel N, Blom A, Jeudy G, et al. Anti-PD1-induced psoriasis: a study of 21 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(5):e254-e257. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27739129/>
1012. Ludwig C, Goh V, Rajkumar J, Au J, Tsoukas M. Drug eruptions associated with tumor therapy: Great imitators. *Clin Dermatol*. 2020;38(2):208-215. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32513400/>
1013. Yamamoto T. Flagellate erythema induced by cisplatin. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(5):562-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26931175/>
1014. Ziemer M, Goetze S, Juhasz K, Elsner P. Flagellate dermatitis as a bleomycin-specific adverse effect of cytostatic therapy: a clinical-histopathologic correlation. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12(1):68-76. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21067249/>
1015. Wick W, Hertenstein A, Platten M. Neurological sequelae of cancer immunotherapies and targeted therapies. *Lancet Oncol*. 2016;17(12):e529-e541. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27924751/>
1016. Alessi I, Caroleo A, de Palma L, Mastronuzzi A, Pro S, Colafati G, et al. Short and Long-Term Toxicity in Pediatric Cancer Treatment: Central Nervous System Damage. *Cancers (Basel)*. 2022;14(6): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35326692/>
1017. Bhojwani D, Bansal R, Wayne A. Managing therapy-associated neurotoxicity in children with ALL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021;2021(1):376-383. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34889354/>
1018. Schacht J, Talaska A, Rybak L. Cisplatin and aminoglycoside antibiotics: hearing loss and its prevention. *Anat Rec (Hoboken)*. 2012;295(11):1837-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23045231/>
1019. Chovanec M, Abu Zaid M, Hanna N, El-Kouri N, Einhorn L, Albany C. Long-term toxicity of cisplatin in germ-cell tumor survivors. *Ann Oncol*. 2017;28(11):2670-2679. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29045502/>
1020. Skalleberg J, Solheim O, Fosse S, Sme5tuen M, Osnes T, Gundersen P, et al. Long-term ototoxicity in women after cisplatin treatment for ovarian germ cell cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;145(1):148-153. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28202195/>
1021. Moke D, Luo C, Millstein J, Knight K, Rassekh S, Brooks B, et al. Prevalence and risk factors for cisplatin-induced hearing loss in children, adolescents, and young adults: a multi-institutional North American cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(4):274-283. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33581749/>
1022. Dillard L, Lopez-Perez L, Martinez R, Fullerton A, Chadha S, McMahon C. Global burden of ototoxic hearing loss associated with platinum-based cancer treatment: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2022;79:102203. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35724557/>
1023. Strebel S, Mader L, Sle1ma T, Waespe N, Weiss A, Parfitt R, et al. Severity of hearing loss after platinum chemotherapy in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(9):e29755. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35723448/>
1024. Paken J, Govender C, Pillay M, Ayele B, Sewram V. Feasibility and first results of a prospective cohort study to investigate cisplatin-associated ototoxicity amongst cancer patients in South Africa. *BMC Cancer*. 2021;21(1):822. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34271863/>
1025. Frisina R, Wheeler H, Fossa S, Kerns S, Fung C, Sesso H, et al. Comprehensive Audiometric Analysis of Hearing Impairment and Tinnitus After Cisplatin-Based Chemotherapy in Survivors

- of Adult-Onset Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(23):2712-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27354478/>
1026. Haugnes H, Stenklev N, Brydf8y M, Dahl O, Wilsgaard T, Laukli E, et al. Hearing loss before and after cisplatin-based chemotherapy in testicular cancer survivors: a longitudinal study. *Acta Oncol*. 2018;57(8):1075-1083. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29384420/>
1027. Beyea J, Lau C, Cooke B, Hall S, Nathan P, Gupta S. Long-Term Incidence and Predictors of Significant Hearing Loss Requiring Hearing Assistive Devices Among Childhood Cancer Survivors: A Population-Based Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(23):2639-2646. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32463737/>
1028. Hellberg V, Wallin I, Eriksson S, Hernlund E, Jerremalm E, Berndtsson M, et al. Cisplatin and oxaliplatin toxicity: importance of cochlear kinetics as a determinant for ototoxicity. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(1):37-47. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19116379/>
1029. Grossman S, Wharam M, Sheidler V, Kleinberg L, Zeltzman M, Yue N, et al. Phase II study of continuous infusion carmustine and cisplatin followed by cranial irradiation in adults with newly diagnosed high-grade astrocytoma. *J Clin Oncol*. 1997;15(7):2596-603. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9215830/>
1030. Camet M, Spence A, Hayashi S, Wu N, Henry J, Sauerburger K, et al. Cisplatin Ototoxicity: Examination of the Impact of Dosing, Infusion Times, and Schedules In Pediatric Cancer Patients. *Front Oncol*. 2021;11:673080. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34262862/>
1031. Landier W. Ototoxicity and cancer therapy. *Cancer*. 2016;122(11):1647-58. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26859792/>
1032. van As J, van den Berg H, van Dalen E. Different infusion durations for preventing platinum-induced hearing loss in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(8):CD010885. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27498707/>
1033. Meijer A, Li K, Brooks B, Clemens E, Ross C, Rassekh S, et al. The cumulative incidence of cisplatin-induced hearing loss in young children is higher and develops at an early stage during therapy compared with older children based on 2052 audiological assessments. *Cancer*. 2022;128(1):169-179. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34490624/>
1034. Jordan B, Margulies A, Cardoso F, Cavaletti G, Haugnes H, Jahn P, et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1306-1319. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32739407/>
1035. Kros C, Steyger P. Aminoglycoside- and Cisplatin-Induced Ototoxicity: Mechanisms and Otoprotective Strategies. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019;9(11): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30559254/>
1036. Drf6gemf6ller B, Brooks B, Critchley C, Monzon J, Wright G, Liu G, et al. Further Investigation of the Role of. *Clin Cancer Res*. 2018;24(8):1866-1871. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29358504/>
1037. Langer T, Clemens E, Broer L, Maier L, Uitterlinden A, de Vries A, et al. Usefulness of current candidate genetic markers to identify childhood cancer patients at risk for platinum-induced ototoxicity: Results of the European PanCareLIFE cohort study. *Eur J Cancer*. 2020;138:212-224. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32905960/>
1038. Zhang X, Trendowski M, Wilkinson E, Shahbazi M, Dinh P, Shuey M, et al. Pharmacogenomics of cisplatin-induced neurotoxicities: Hearing loss, tinnitus, and peripheral sensory neuropathy. *Cancer Med*. 2022;11(14):2801-2816. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35322580/>

1039. Meijer AJM, van den Heuvel-Eibrink MM, Brooks B, am Zehnhoff-Dinnesen AG, Knight KR, Freyer DR, et al. Recommendations for Age-Appropriate Testing, Timing, and Frequency of Audiologic Monitoring During Childhood Cancer Treatment: An International Society of Paediatric Oncology Supportive Care Consensus Report. 2021;7:1550. URL: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2697>
1040. Freyer D, Brock P, Knight K, Reaman G, Cabral S, Robinson P, et al. Interventions for cisplatin-induced hearing loss in children and adolescents with cancer. Lancet Child Adolesc Health. 2019;3(8):578-584. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31160205/>
1041. Fetoni A, Brigato F, De Corso E, Lucidi D, Sergi B, Scarano E, et al. Long-term auditory follow-up in the management of pediatric platinum-induced ototoxicity. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2022;279(10):4677-4686. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35024956/>
1042. Brock P, Bellman S, Yeomans E, Pinkerton C, Pritchard J. Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. Med Pediatr Oncol. 1991;19(4):295-300. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2056973/>
1043. American Speech-Language-Hearing Association. Audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. 1994
1044. Schmidt C, Bartholome4us E, Deuster D, Heinecke A, Dinnesen A. [The "Muenster classification" of high frequency hearing loss following cisplatin chemotherapy]. HNO. 2007;55(4):299-306. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16437215/>
1045. Chang K, Chinosornvatana N. Practical grading system for evaluating cisplatin ototoxicity in children. J Clin Oncol. 2010;28(10):1788-95. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20194861/>
1046. Theunissen E, Dreschler W, Latenstein M, Rasch C, van der Baan S, de Boer J, et al. A new grading system for ototoxicity in adults. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2014;123(10):711-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24820112/>
1047. Brock P. New insights into cisplatin ototoxicity. Cancer. 2022;128(1):43-46. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34490622/>
1048. Ardeshirrouhanifard S, Fossa S, Huddart R, Monahan P, Fung C, Song Y, et al. Ototoxicity After Cisplatin-Based Chemotherapy: Factors Associated With Discrepancies Between Patient-Reported Outcomes and Audiometric Assessments. Ear Hear. 2022;43(3):794-807. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35067571/>
1049. Foster T, Ionescu C, Walker D, Jones M, Wagle S, Kovacevic B, et al. Chemotherapy-induced hearing loss: the applications of bio-nanotechnologies and bile acid-based delivery matrices. Ther Deliv. 2021;12(10):723-737. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34697955/>
1050. Komaki R, Lee J, Milas L, Lee H, Fossella F, Herbst R, et al. Effects of amifostine on acute toxicity from concurrent chemotherapy and radiotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer: report of a randomized comparative trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;58(5):1369-77. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15050312/>
1051. Marina N, Chang K, Malogolowkin M, London W, Frazier A, Womer R, et al. Amifostine does not protect against the ototoxicity of high-dose cisplatin combined with etoposide and bleomycin in pediatric germ-cell tumors: a Children's Oncology Group study. Cancer. 2005;104(4):841-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15999362/>
1052. Gallegos-Castorena S, Martednez-Avalos A, Mohar-Betancourt A, Guerrero-Avendaf1o G, Zapata-Tarre9s M, Medina-Sansf3n A. Toxicity prevention with amifostine in pediatric osteosarcoma patients treated with cisplatin and doxorubicin. Pediatr Hematol Oncol. 2007;24(6):403-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17710657/>

1053. Fouladi M, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Gururangan S, Hassall T, et al. Amifostine protects against cisplatin-induced ototoxicity in children with average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(22):3749-55. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18669462/>
1054. Katzenstein H, Chang K, Krailo M, Chen Z, Finegold M, Rowland J, et al. Amifostine does not prevent platinum-induced hearing loss associated with the treatment of children with hepatoblastoma: a report of the Intergroup Hepatoblastoma Study P9645 as a part of the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2009;115(24):5828-35. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19813275/>
1055. Gurney J, Bass J, Onar-Thomas A, Huang J, Chintagumpala M, Bouffet E, et al. Evaluation of amifostine for protection against cisplatin-induced serious hearing loss in children treated for average-risk or high-risk medulloblastoma. *Neuro Oncol*. 2014;16(6):848-55. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24414535/>
1056. Villani V, Zucchella C, Cristalli G, Galie8 E, Bianco F, Giannarelli D, et al. Vitamin E neuroprotection against cisplatin ototoxicity: Preliminary results from a randomized, placebo-controlled trial. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:E2118-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26849799/>
1057. Paredes J, Hong W, Felder T, Dimery I, Choksi A, Newman R, et al. Prospective randomized trial of high-dose cisplatin and fluorouracil infusion with or without sodium diethyldithiocarbamate in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 1988;6(6):955-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2836565/>
1058. Verma S, Stewart D, Maroun J, Nair R. A randomized phase II study of cisplatin alone versus cisplatin plus disulfiram. *Am J Clin Oncol*. 1990;13(2):119-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2180271/>
1059. Wang J, Tian K, Fang Y, Chang H, Han Y, Chen F. Sulforaphane attenuates cisplatin-induced hearing loss by inhibiting histone deacetylase expression. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021;35:20587384211034086. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34344210/>
1060. Gandara DR, Nahhas WA, Adelson MD, Lichtman SM, Podczaski ES, Yanovich S, et al. Randomized placebo-controlled multicenter evaluation of diethyldithiocarbamate for chemoprotection against cisplatin-induced toxicities. *J Clin Oncol*. 1995;13:490-6
1061. Riga M, Chelis L, Kakolyris S, Papadopoulos S, Stathakidou S, Chamalidou E, et al. Transtympanic injections of N-acetylcysteine for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity: a feasible method with promising efficacy. *Am J Clin Oncol*. 2013;36(1):1-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22134515/>
1062. Yoo J, Hamilton S, Angel D, Fung K, Franklin J, Parnes L, et al. Cisplatin otoprotection using transtympanic L-N-acetylcysteine: a pilot randomized study in head and neck cancer patients. *Laryngoscope*. 2014;124(3):E87-94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23946126/>
1063. Sarafraz Z, Ahmadi A, Daneshi A. Transtympanic Injections of N-acetylcysteine and Dexamethasone for Prevention of Cisplatin-Induced Ototoxicity: Double Blind Randomized Clinical Trial. *Int Tinnitus J*. 2018;22(1):40-45. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29993216/>
1064. Wang W, Chen E, Ding X, Lu P, Chen J, Ma P, et al. N-acetylcysteine protect inner hair cells from cisplatin by alleviated cellular oxidative stress and apoptosis. *Toxicol In Vitro*. 2022;81:105354. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35346799/>
1065. Sena L, Sasso G, Sanches J, Franco P, Azevedo M, Oliani S, et al. Pharmacological treatment with annexin A1-derived peptide protects against cisplatin-induced hearing loss. *Toxicol Lett*. 2022;363:27-35. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35561849/>

1066. Pe9us D, Sellathurai S, Newcomb N, Tschopp K, Radeloff A. The Otoprotective Effect of Ear Cryotherapy: Systematic Review and Future Perspectives. *Audiol Res.* 2022;12(4):377-387. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35892664/>
1067. Orgel E, Villaluna D, Krailo M, Esbenshade A, Sung L, Freyer D. Sodium thiosulfate for prevention of cisplatin-induced hearing loss: updated survival from ACCL0431. *Lancet Oncol.* 2022;23(5):570-572. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35489339/>
1068. Chen C, Huang C, Lin H, Wang M, Chang C, Cheng Y. Association of Sodium Thiosulfate With Risk of Ototoxic Effects From Platinum-Based Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021;4(8):e2118895. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34338793/>
1069. Brock P, Maibach R, Childs M, Rajput K, Roebuck D, Sullivan M, et al. Sodium Thiosulfate for Protection from Cisplatin-Induced Hearing Loss. *N Engl J Med.* 2018;378(25):2376-2385. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29924955/>
1070. Freyer D, Chen L, Krailo M, Knight K, Villaluna D, Bliss B, et al. Effects of sodium thiosulfate versus observation on development of cisplatin-induced hearing loss in children with cancer (ACCL0431): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(1):63-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27914822/>
1071. Moreno I, Belinchon A. Evaluating the Efficacy of Intratympanic Dexamethasone in Protecting Against Irreversible Hearing Loss in Patients on Cisplatin-Based Cancer Treatment: A Randomized Controlled Phase IIIB Clinical Trial. *Ear Hear.* 2022;43(2):676-684. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34483247/>
1072. Marshak T, Steiner M, Kaminer M, Levy L, Shupak A. Prevention of Cisplatin-Induced Hearing Loss by Intratympanic Dexamethasone: A Randomized Controlled Study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;150(6):983-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24618499/>
1073. Lu W, Ni K, Li Z, Xiao L, Li Y, Jiang Y, et al. Salubrinal Protects Against Cisplatin-Induced Cochlear Hair Cell Endoplasmic Reticulum Stress by Regulating Eukaryotic Translation Initiation Factor 2 Signalling. *Front Mol Neurosci.* 2022;15:916458. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35706425/>
1074. Febles N, Bauer M, Ding B, Zhu X, Gallant N, Frisina R. A combinatorial approach to protect sensory tissue against cisplatin-induced ototoxicity. *Hear Res.* 2022;415:108430. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35051751/>
1075. Lanvers-Kaminsky C, Ciarimboli G. Pharmacogenetics of drug-induced ototoxicity caused by aminoglycosides and cisplatin. *Pharmacogenomics.* 2017;18(18):1683-1695. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29173064/>
1076. Tyler R, Owen R, Bridges J, Gander P, Perreau A, Mancini P. Tinnitus Suppression in Cochlear Implant Patients Using a Sound Therapy App. *Am J Audiol.* 2018;27(3):316-323. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30105356/>
1077. Renovanz M, Rieger J, Tabatabai G. TumortheraPieasoziierte neurologische Symptome. 2021;92:1305. URL: <https://doi.org/10.1007/s00115-021-01223-9>
1078. Morris P, Correa D, Yahalom J, Raizer J, Schiff D, Grant B, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol.* 2013;31(31):3971-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24101038/>

1079. Roth P, Winklhofer S, Mfcller A, Dummer R, Mair M, Gramatzki D, et al. Neurological complications of cancer immunotherapy. *Cancer Treat Rev.* 2021;97:102189. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33872978/>
1080. Mocquot P, Mossazadeh Y, Lapierre L, Pineau F, Despas F. The pharmacology of blinatumomab: state of the art on pharmacodynamics, pharmacokinetics, adverse drug reactions and evaluation in clinical trials. *J Clin Pharm Ther.* 2022;47(9):1337-1351. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35906791/>
1081. Ide Y, Yanagisawa R, Kubota N, Sakashita K, Tozuka M, Nakamura T, et al. Analysis of the clinical characteristics of pediatric patients who experience ifosfamide-induced encephalopathy. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(12):e27996. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31535455/>
1082. Rieger C, Fiegl M, Tischer J, Ostermann H, Schiel X. Incidence and severity of ifosfamide-induced encephalopathy. *Anticancer Drugs.* 2004;15(4):347-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15057138/>
1083. David K, Picus J. Evaluating risk factors for the development of ifosfamide encephalopathy. *Am J Clin Oncol.* 2005;28(3):277-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15923801/>
1084. Szabatura A, Cirrone F, Harris C, McDonnell A, Feng Y, Voit D, et al. An assessment of risk factors associated with ifosfamide-induced encephalopathy in a large academic cancer center. *J Oncol Pharm Pract.* 2015;21(3):188-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24664476/>
1085. Vazirian F, Samadi S, Rahimi H, Sadeghi M, Mohammadpour A. Aprepitant, fosaprepitant and risk of ifosfamide-induced neurotoxicity: a systematic review. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2022;90(1):1-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35635561/>
1086. Lee Brink A, Bowe C, Dains J. Risk Factors for Ifosfamide-Related Encephalopathy in Adult Cancer Patients: An Integrative Review. *J Adv Pract Oncol.* 2020;11(4):368-380. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33604097/>
1087. Howell J, Szabatura A, Hatfield Seung A, Nesbit S. Characterization of the occurrence of ifosfamide-induced neurotoxicity with concomitant aprepitant. *J Oncol Pharm Pract.* 2008;14(3):157-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18719071/>
1088. Miller A, Hecke T, Blustein L, Wong M. The Risk of Neurotoxicity with Concomitant Use of Aprepitant and Ifosfamide. 2011;1(2):16
1089. Kfcpfer A, Aeschlimann C, Wermuth B, Cerny T. Prophylaxis and reversal of ifosfamide encephalopathy with methylene-blue. *Lancet.* 1994;343(8900):763-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7510815/>
1090. Pelgrims J, De Vos F, Van den Brande J, Schrijvers D, Prove9 A, Vermorken J. Methylene blue in the treatment and prevention of ifosfamide-induced encephalopathy: report of 12 cases and a review of the literature. *Br J Cancer.* 2000;82(2):291-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10646879/>
1091. Buesa J, Garceda-Teijido P, Losa R, Fra J. Treatment of ifosfamide encephalopathy with intravenous thiamin. *Clin Cancer Res.* 2003;9(12):4636-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14555540/>
1092. Kasper B, Harter C, Meissner J, Bellos F, Krasniqi F, Ho A, et al. Prophylactic treatment of known ifosfamide-induced encephalopathy for chemotherapy with high-dose ifosfamide?. *Support Care Cancer.* 2004;12(3):205-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14727169/>

1093. Richards A, Marshall H, McQuary A. Evaluation of methylene blue, thiamine, and/or albumin in the prevention of ifosfamide-related neurotoxicity. *J Oncol Pharm Pract.* 2011;17(4):372-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20861178/>
1094. Kettle J, Grauer D, Folker T, O'Neal N, Henry D, Williams C. Effectiveness of exogenous albumin administration for the prevention of ifosfamide-induced encephalopathy. *Pharmacotherapy.* 2010;30(8):812-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20653357/>
1095. McDonnell A, Rybak I, Wadleigh M, Fisher D. Suspected serotonin syndrome in a patient being treated with methylene blue for ifosfamide encephalopathy. *J Oncol Pharm Pract.* 2012;18(4):436-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22235061/>
1096. Snyder M, Gangadhara S, Brohl A, Ludlow S, Nanjappa S. Serotonin Syndrome Complicating Treatment of Ifosfamide Neurotoxicity With Methylene Blue. *Cancer Control.* 2017;24(5):1073274817729070. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28975823/>
1097. Abahssain H, Moukafih B, Essangri H, Mrabti H, Meddah B, Guessous F, et al. Methylene blue and ifosfamide-induced encephalopathy: Myth or reality?. *J Oncol Pharm Pract.* 2021;27(1):143-149. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33153383/>
1098. Chain G, Kalia M, Kestenbaum K, Pappas L, Sechser-Perl A, Campino G, et al. A novel case of prolonged Ifosfamide encephalopathy and long-term treatment with methylene blue: a case report and review of literature. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):76. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35109795/>
1099. Feinsilber D, Leoni R, Siripala D, Leuck J, Mears K. Evaluation, Identification, and Management of Acute Methotrexate Toxicity in High-dose Methotrexate Administration in Hematologic Malignancies. *Cureus.* 2018;10(1):e2040. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29541561/>
1100. Mateos M, Marshall G, Barbaro P, Quinn M, George C, Mayoh C, et al. Methotrexate-related central neurotoxicity: clinical characteristics, risk factors and genome-wide association study in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2022;107(3):635-643. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567813/>
1101. Rijmenams I, Moechars D, Uyttebroeck A, Radwan A, Blommaert J, Deprez S, et al. Age- and Intravenous Methotrexate-Associated Leukoencephalopathy and Its Neurological Impact in Pediatric Patients with Lymphoblastic Leukemia. *Cancers (Basel).* 2021;13(8): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33923795/>
1102. Hussain F, Rehman J, Chaudhry Q, Mahmood S, Ghafoor T. Methotrexate-induced Leukoencephalopathy: A Rare but Life-threatening Toxicity. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2022;32(4):S44-S46. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35633009/>
1103. \u015aliwa-Tytka P, Kaczmarek A, Lejman M, Zawitkowska J. Neurotoxicity Associated with Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia Chemotherapy and Immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2022;23(10): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35628334/>
1104. Bernini J, Fort D, Griener J, Kane B, Chappell W, Kamen B. Aminophylline for methotrexate-induced neurotoxicity. *Lancet.* 1995;345(8949):544-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7776773/>
1105. Razi W, Haque A, Sadiq H, Ullah R, Jabbar N, Mirza S. Safety and Efficacy of Aminophylline in Intrathecal Methotrexate-related Neurological Toxicity in Large Pediatric Oncology Centre. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021;30(4):481-484. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33866741/>
1106. Drachtman R, Cole P, Golden C, James S, Melnyk S, Aisner J, et al. Dextromethorphan is effective in the treatment of subacute methotrexate neurotoxicity. *Pediatr Hematol Oncol.* 2002;19(5):319-27. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12078863/>

1107. Afshar M, Birnbaum D, Golden C. Review of dextromethorphan administration in 18 patients with subacute methotrexate central nervous system toxicity. *Pediatr Neurol*. 2014;50(6):625-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24742799/>
1108. Shuper A, Stark B, Kornreich L, Cohen I, Aviner S, Steinmetz A, et al. Methotrexate treatment protocols and the central nervous system: significant cure with significant neurotoxicity. *J Child Neurol*. 2000;15(9):573-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11019787/>
1109. Cohen I. Defining the appropriate dosage of folinic acid after high-dose methotrexate for childhood acute lymphatic leukemia that will prevent neurotoxicity without rescuing malignant cells in the central nervous system. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26(3):156-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15125607/>
1110. Paul S, Short N. Central Nervous System Involvement in Adults with Acute Leukemia: Diagnosis, Prevention, and Management. *Curr Oncol Rep*. 2022;24(4):427-436. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35141858/>
1111. Cohen I. Neurotoxicity after high-dose methotrexate (MTX) is adequately explained by insufficient folinic acid rescue. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;79(6):1057-1065. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28455583/>
1112. Vezmar S, Schfcseler P, Becker A, Bode U, Jaehde U. Methotrexate-associated alterations of the folate and methyl-transfer pathway in the CSF of ALL patients with and without symptoms of neurotoxicity. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(1):26-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19006245/>
1113. Herrlinger U, Kfcker W, Uhl M, Blaicher H, Karnath H, Kanz L, et al. NOA-03 trial of high-dose methotrexate in primary central nervous system lymphoma: final report. *Ann Neurol*. 2005;57(6):843-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15929034/>
1114. Juergens A, Pels H, Rogowski S, Fliessbach K, Glasmacher A, Engert A, et al. Long-term survival with favorable cognitive outcome after chemotherapy in primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol*. 2010;67(2):182-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20225195/>
1115. Gibson E, Nagaraja S, Ocampo A, Tam L, Wood L, Pallegar P, et al. Methotrexate Chemotherapy Induces Persistent Tri-glial Dysregulation that Underlies Chemotherapy-Related Cognitive Impairment. *Cell*. 2019;176(1-2):43-55.e13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30528430/>
1116. Bhojwani D, Sabin N, Pei D, Yang J, Khan R, Panetta J, et al. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2014;32(9):949-59. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24550419/>
1117. Verduin M, Zindler J, Martinussen H, Jansen R, Croes S, Hendriks L, et al. Use of Systemic Therapy Concurrent With Cranial Radiotherapy for Cerebral Metastases of Solid Tumors. *Oncologist*. 2017;22(2):222-235. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28167569/>
1118. Kaur G, Ashraf I, Peck M, Maram R, Mohamed A, Ochoa Crespo D, et al. Chemotherapy and Immunosuppressant Therapy-Induced Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Cureus*. 2020;12(10):e11163. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33251070/>
1119. How J, Blattner M, Fowler S, Wang-Gillam A, Schindler S. Chemotherapy-associated Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Neurologist*. 2016;21(6):112-117. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27801773/>
1120. Jennane S, Mahtat E, Ababou M, El Maaroufi H, Doghmi K. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Secondary to R-CHOP Chemotherapy Regimen. *Cureus*. 2022;14(5):e24988. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35719806/>

1121. Roy S, Gandhi A, Jana M, Julka P. Recurrent posterior reversible encephalopathy syndrome after chemotherapy in hematologic malignancy-posterior reversible encephalopathy syndrome can strike twice!!!. *J Cancer Res Ther.* 2014;10(2):393-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25022403/>
1122. Floeter A, Patel A, Tran M, Chamberlain M, Hendrie P, Gopal A, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome Associated With Dose-adjusted EPOCH (Etoposide, Prednisone, Vincristine, Cyclophosphamide, Doxorubicin) Chemotherapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17(4):225-230. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28169156/>
1123. Hun M, Xie M, She Z, Abdirahman A, Li C, Wu F, et al. Management and Clinical Outcome of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Pediatric Oncologic/Hematologic Diseases: A PRES Subgroup Analysis With a Large Sample Size. *Front Pediatr.* 2021;9:678890. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34277519/>
1124. Herzig R, Hines J, Herzig G, Wolff S, Cassileth P, Lazarus H, et al. Cerebellar toxicity with high-dose cytosine arabinoside. *J Clin Oncol.* 1987;5(6):927-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3585447/>
1125. Jolson H, Bosco L, Bufton M, Gerstman B, Rinsler S, Williams E, et al. Clustering of adverse drug events: analysis of risk factors for cerebellar toxicity with high-dose cytarabine. *J Natl Cancer Inst.* 1992;84(7):500-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1545440/>
1126. Feldman E, Alberts D, Arlin Z, Ahmed T, Mittelman A, Baskind P, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic evaluation of high-dose mitoxantrone in combination with cytarabine in patients with acute leukemia. *J Clin Oncol.* 1993;11(10):2002-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8410125/>
1127. Low M, Lee D, Coutsouvelis J, Patil S, Opat S, Walker P, et al. High-dose cytarabine (24 g/m2) in combination with idarubicin (HiDAC-3) results in high first-cycle response with limited gastrointestinal toxicity in adult acute myeloid leukaemia. *Intern Med J.* 2013;43(3):294-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22757980/>
1128. Taillibert S, Le Rhun E, Chamberlain M. Chemotherapy-Related Neurotoxicity. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(9):81. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27443648/>
1129. Malhotra P, Mahi S, Lal V, Kumari S, Jain S, Varma S. Cytarabine-induced neurotoxicity responding to methyl prednisolone. *Am J Hematol.* 2004;77(4):416. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15551283/>
1130. Tran P, Kong X. Cytarabine Induced Acute Cerebellar Syndrome during Hyper-CVAD Treatment for B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Case Rep Neurol.* 2017;9(1):114-120. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28559835/>
1131. Dotson J, Jamil M. Successful treatment of cytarabine-related neurotoxicity with corticosteroids, a case series. *Int J Hematol.* 2018;108(5):554-557. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29946854/>
1132. Smith G, Damon L, Rugo H, Ries C, Linker C. High-dose cytarabine dose modification reduces the incidence of neurotoxicity in patients with renal insufficiency. *J Clin Oncol.* 1997;15(2):833-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9053511/>
1133. Grossman S, Finkelstein D, Ruckdeschel J, Trump D, Moynihan T, Ettinger D. Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1993;11(3):561-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8445432/>

1134. Chamberlain M. Neurotoxicity of intra-CSF liposomal cytarabine (DepoCyt) administered for the treatment of leptomeningeal metastases: a retrospective case series. *J Neurooncol.* 2012;109(1):143-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22539243/>
1135. Cachia D, Kamiya-Matsuoka C, Pinnix C, Chi L, Kantarjian H, Cortes J, et al. Myelopathy following intrathecal chemotherapy in adults: a single institution experience. *J Neurooncol.* 2015;122(2):391-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25666482/>
1136. Mrugala M, Kim B, Sharma A, Johnson N, Graham C, Kurland B, et al. Phase II Study of Systemic High-dose Methotrexate and Intrathecal Liposomal Cytarabine for Treatment of Leptomeningeal Carcinomatosis From Breast Cancer. *Clin Breast Cancer.* 2019;19(5):311-316. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31175053/>
1137. Bidikian A, Bazarbachi A, Hourani R, El-Cheikh J, Abou Dalle I. Intrathecal methotrexate induced myelopathy, rare yet serious complication: A case report and review of the literature. *Curr Res Transl Med.* 2021;69(3):103296. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34139603/>
1138. Palmisciano P, Watanabe G, Conching A, Ogasawara C, Vojnic M, D'Amico R. Intrathecal therapy for the management of leptomeningeal metastatic disease: a scoping review of the current literature and ongoing clinical trials. *J Neurooncol.* 2022;160(1):79-100. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35999434/>
1139. Graber J, Nolan C. Myelopathies in patients with cancer. *Arch Neurol.* 2010;67(3):298-304. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20212227/>
1140. Dornbos D, Elder J, Otero J, Baiocchi R, Slone H, Puduvalli V, et al. Spinal Cord Toxicity from Intrathecal Chemotherapy: A Case with Clinicopathologic Correlation. *World Neurosurg.* 2019;128:381-384. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31128312/>
1141. Di Francia R, Crisci S, De Monaco A, Cafiero C, Re A, Iaccarino G, et al. Response and Toxicity to Cytarabine Therapy in Leukemia and Lymphoma: From Dose Puzzle to Pharmacogenomic Biomarkers. *Cancers (Basel).* 2021;13(5): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33669053/>
1142. Tariq H, Gilbert A, Sharkey F. Intrathecal Methotrexate-Induced Necrotizing Myelopathy: A Case Report and Review of Histologic Features. *Clin Med Insights Pathol.* 2018;11:1179555718809071. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30450009/>
1143. Ackermann R, Semmler A, Maurer G, Hattingen E, Fornoff F, Steinbach J, et al. Methotrexate-induced myelopathy responsive to substitution of multiple folate metabolites. *J Neurooncol.* 2010;97(3):425-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19821069/>
1144. Iglseder S, Nowosielski M, Bsteh G, Muigg A, Heugenhauser J, Mayer E, et al. Whole brain radiotherapy combined with intrathecal liposomal cytarabine for leptomeningeal metastasis-a safety analysis and validation of the EANO-ESMO classification. *Strahlenther Onkol.* 2022;198(5):475-483. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35267049/>
1145. Tan C, Koralnik I. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2010;9(4):425-37. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20298966/>
1146. Focosi D, Tuccori M, Maggi F. Progressive multifocal leukoencephalopathy and anti-CD20 monoclonal antibodies: What do we know after 20 years of rituximab. *Rev Med Virol.* 2019;29(6):e2077. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31369199/>
1147. Joly M, Conte C, Cazanave C, Le Moing V, Tattevin P, Delobel P, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: epidemiology and spectrum of predisposing conditions. *Brain.* 2022;: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35779271/>

1148. Mayr P, Lutz M, Schmutz M, Hoepfner J, Liesche-Starnecker F, Schlegel J, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with chemotherapy induced lymphocytopenia in solid tumors - case report of an underestimated complication. *Front Oncol.* 2022;12:905103. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36003787/>
1149. Bernard-Valnet R, Koralnik I, Du Pasquier R. Advances in Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2021;90(6):865-873. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34405435/>
1150. Lambert N, El Moussaoui M, Maquet P. Immune checkpoint inhibitors for progressive multifocal leukoencephalopathy: Identifying relevant outcome factors. *Eur J Neurol.* 2021;28(11):3814-3819. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34251719/>
1151. Roos-Weil D, Weiss N, Guihot A, Uzunov M, Bellanger A, Eymard B, et al. Immune checkpoint inhibitors for progressive multifocal leukoencephalopathy: a new gold standard?. *J Neurol.* 2021;268(7):2458-2465. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33515299/>
1152. Volk T, Warnatz K, Marks R, Urbach H, Schlue G, Strohmeier V, et al. Pembrolizumab for treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy in primary immunodeficiency and/or hematologic malignancy: a case series of five patients. *J Neurol.* 2022;269(2):973-981. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34196768/>
1153. Hopfner F, Mf6hn N, Eiz-Vesper B, Maecker-Kolhoff B, Gottlieb J, Blasczyk R, et al. Allogeneic BK Virus-Specific T-Cell Treatment in 2 Patients With Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8(4): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34001660/>
1154. Durand B, Zairi F, Boulanger T, Bonnetterre J, Mortier L, Le Rhun E. Chemical meningitis related to intra-CSF liposomal cytarabine. *CNS Oncol.* 2017;6(4):261-267. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29057672/>
1155. Glantz M, Jaekle K, Chamberlain M, Phuphanich S, Recht L, Swinnen L, et al. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Cancer Res.* 1999;5(11):3394-402. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10589750/>
1156. Jaekle K, Batchelor T, O'Day S, Phuphanich S, New P, Lesser G, et al. An open label trial of sustained-release cytarabine (DepoCyt) for the intrathecal treatment of solid tumor neoplastic meningitis. *J Neurooncol.* 2002;57(3):231-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12125986/>
1157. Le Rhun E, Taillibert S, Zairi F, Kotecki N, Devos P, Mailliez A, et al. A retrospective case series of 103 consecutive patients with leptomeningeal metastasis and breast cancer. *J Neurooncol.* 2013;113(1):83-92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23456656/>
1158. Cell count and staining. *Cerebrospinal fluid in clinical neurology.* 2015;81
1159. Verstappen C, Heimans J, Hoekman K, Postma T. Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer: clinical signs and optimal management. *Drugs.* 2003;63(15):1549-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12887262/>
1160. Ray J, Mahmood A, Dogar M, Guo J, Nwamaghinna F, Saliccioli L, et al. Simultaneous Cardiotoxicity and Neurotoxicity Associated with 5-fluorouracil Containing Chemotherapy: A Case Report and Literature Review. *Am J Med Case Rep.* 2020;8(3):73-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32149185/>
1161. Seidel C, Hentschel B, Simon M, Schnell O, Heese O, Tatagiba M, et al. A comprehensive analysis of vascular complications in 3,889 glioma patients from the German Glioma Network. *J Neurol.* 2013;260(3):847-55. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23104124/>

1162. Kaptein F, Stals M, Kapteijn M, Cannegieter S, Dirven L, van Duinen S, et al. Incidence and determinants of thrombotic and bleeding complications in patients with glioblastoma. *J Thromb Haemost.* 2022;20(7):1665-1673. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35460331/>
1163. Herrmann J. Common Vascular Toxicities of Cancer Therapies. *Cardiol Clin.* 2019;37(4):365-384. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31587779/>
1164. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(4):532-45. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25841257/>
1165. Tan A, McCrary J, Park S, Trinh T, Goldstein D. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy-patient-reported outcomes compared with NCI-CTCAE grade. *Support Care Cancer.* 2019;27(12):4771-4777. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30972648/>
1166. Cavaletti G, Bogliun G, Marzorati L, Zincone A, Piatti M, Colombo N, et al. Grading of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity using the Total Neuropathy Scale. *Neurology.* 2003;61(9):1297-300. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14610145/>
1167. Cavaletti G, Jann S, Pace A, Plasmatti R, Siciliano G, Briani C, et al. Multi-center assessment of the Total Neuropathy Score for chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *J Peripher Nerv Syst.* 2006;11(2):135-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16787511/>
1168. Aaronson N, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez N, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8433390/>
1169. Postma TJ, Aaronson NK, Heimans JJ, Muller MJ, Hildebrand JG, Delattre JY, et al. The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: the QLQ-CIPN20. *Eur J Cancer.* 2005;41:1135-9
1170. Cavaletti G, Cornblath D, Merkies I, Postma T, Rossi E, Frigeni B, et al. The chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: from consensus to the first validity and reliability findings. *Ann Oncol.* 2013;24(2):454-462. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22910842/>
1171. Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F, Piatti M, Rota S, Briani C, et al. The Total Neuropathy Score as an assessment tool for grading the course of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: comparison with the National Cancer Institute-Common Toxicity Scale. *J Peripher Nerv Syst.* 2007;12:210-5
1172. Postma T, Aaronson N, Heimans J, Muller M, Hildebrand J, Delattre J, et al. The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: the QLQ-CIPN20. *Eur J Cancer.* 2005;41(8):1135-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15911236/>
1173. Calhoun E, Welshman E, Chang C, Lurain J, Fishman D, Hunt T, et al. Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (Fact/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 13(6):741-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14675309/>
1174. Huang H, Brady M, Cella D, Fleming G. Validation and reduction of FACT/GOG-Ntx subscale for platinum/paclitaxel-induced neurologic symptoms: a gynecologic oncology group study. *Int J Gynecol Cancer.* 17(2):387-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17362317/>
1175. Cella D, Peterman A, Hudgens S, Webster K, Socinski M. Measuring the side effects of taxane therapy in oncology: the functional assesment of cancer therapy-taxane (FACT-taxane). *Cancer.* 2003;98(4):822-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12910528/>

1176. Kautio A, Haanpe4e4 M, Kautiainen H, Leminen A, Kalso E, Saarto T. Oxaliplatin scale and National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria in the assessment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Anticancer Res.* 2011;31(10):3493-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21965767/>
1177. Burgess J, Ferdousi M, Gosal D, Boon C, Matsumoto K, Marshall A, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Pathomechanisms and Treatment. *Oncol Ther.* 2021;9(2):385-450. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34655433/>
1178. Cavaletti G, Marmiroli P. Pharmacotherapy options for managing chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(2):113-121. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29219629/>
1179. Gewandter J, Freeman R, Kitt R, Cavaletti G, Gauthier L, McDermott M, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy clinical trials: Review and recommendations. *Neurology.* 2017;89(8):859-869. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28747442/>
1180. Jordan K, Feyer P, Hf6ller U, Link H, Wf6rmann B, Jahn F. Supportive Treatments for Patients with Cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(27-28):481-487. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28764837/>
1181. Park S, Goldstein D, Krishnan A, Lin C, Friedlander M, Cassidy J, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(6):419-37. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24590861/>
1182. Kandula T, Farrar M, Kiernan M, Krishnan A, Goldstein D, Horvath L, et al. Neurophysiological and clinical outcomes in chemotherapy-induced neuropathy in cancer. *Clin Neurophysiol.* 2017;128(7):1166-1175. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28511129/>
1183. Kandula T, Park S, Cohn R, Krishnan A, Farrar M. Pediatric chemotherapy induced peripheral neuropathy: A systematic review of current knowledge. *Cancer Treat Rev.* 2016;50:118-128. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27664395/>
1184. Miltenburg N, Boogerd W. Chemotherapy-induced neuropathy: A comprehensive survey. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(7):872-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24830939/>
1185. Staff N, Grisold A, Grisold W, Windebank A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Ann Neurol.* 2017;81(6):772-781. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28486769/>
1186. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2014;155:2461-70
1187. Hershman D, Till C, Wright J, Awad D, Ramsey S, Barlow W, et al. Comorbidities and Risk of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Among Participants 65 Years or Older in Southwest Oncology Group Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):3014-22. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27325863/>
1188. Molassiotis A, Cheng H, Leung K, Li Y, Wong K, Au J, et al. Risk factors for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients receiving taxane- and platinum-based chemotherapy. *Brain Behav.* 2019;9(6):e01312. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31063261/>
1189. Johnson C, Pankratz V, Velazquez A, Aakre J, Loprinzi C, Staff N, et al. Candidate pathway-based genetic association study of platinum and platinum-taxane related toxicity in a cohort of primary lung cancer patients. *J Neurol Sci.* 2015;349(1-2):124-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25586538/>

1190. Loprinzi C, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz D, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(28):3325-3348. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32663120/>
1191. Maihf6fner C, Diel I, Tesch H, Quandel T, Baron R. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): current therapies and topical treatment option with high-concentration capsaicin. *Support Care Cancer*. 2021;29(8):4223-4238. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33624117/>
1192. Kus T, Aktas G, Alpak G, Kalender ME, Sevinc A, Kul S, et al. Efficacy of venlafaxine for the relief of taxane and oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: a single-center retrospective case-control study. *Support Care Cancer*. 2015
1193. Beutler AS, Kulkarni AA, Kanwar R, Klein CJ, Therneau TM, Qin R, et al. Sequencing of Charcot-Marie-Tooth disease genes in a toxic polyneuropathy. *Ann Neurol*. 2014;76:727-37
1194. Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18:673-88
1195. Silberman J, Lonial S. Review of peripheral neuropathy in plasma cell disorders. *Hematol Oncol*. 2008;26:55-65
1196. Kleckner I, Kamen C, Gewandter J, Mohile N, Heckler C, Culakova E, et al. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2018;26(4):1019-1028. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29243164/>
1197. Bland K, Kirkham A, Bovard J, Shenkier T, Zucker D, McKenzie D, et al. Effect of Exercise on Taxane Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Women With Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Clin Breast Cancer*. 2019;19(6):411-422. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31601479/>
1198. Greenlee H, Crew K, Capodice J, Awad D, Buono D, Shi Z, et al. Randomized sham-controlled pilot trial of weekly electro-acupuncture for the prevention of taxane-induced peripheral neuropathy in women with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;156(3):453-464. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27013473/>
1199. Chan Y, Wang N, Tam C, Tan H, Lu Y, So T, et al. Systematic Review with Meta-Analysis: Effectiveness and Safety of Acupuncture as Adjuvant Therapy for Side Effects Management in Drug Therapy-Receiving Breast Cancer Patients. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:9949777. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34675990/>
1200. Beijers A, Bonhof C, Mols F, Ophorst J, de Vos-Geelen J, Jacobs E, et al. Multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy and tolerability of frozen gloves for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol*. 2020;31(1):131-136. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31912787/>
1201. Kanbayashi Y, Sakaguchi K, Ishikawa T, Ouchi Y, Nakatsukasa K, Tabuchi Y, et al. Comparison of the efficacy of cryotherapy and compression therapy for preventing nanoparticle albumin-bound paclitaxel-induced peripheral neuropathy: A prospective self-controlled trial. *Breast*. 2020;49:219-224. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31901783/>
1202. Chitkumarn P, Rahong T, Achariyapota V. Efficacy of Siriraj, in-house-developed, frozen gloves for cold therapy reduction of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in gynecological cancer patients: randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2022;30(6):4835-4843. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35147758/>

1203. Tsuyuki S, Senda N, Kanng Y, Yamaguchi A, Yoshibayashi H, Kikawa Y, et al. Evaluation of the effect of compression therapy using surgical gloves on nanoparticle albumin-bound paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a phase II multicenter study by the Kamigata Breast Cancer Study Group. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;160(1):61-67. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27620884/>
1204. Hanai A, Ishiguro H, Sozu T, Tsuda M, Yano I, Nakagawa T, et al. Effects of Cryotherapy on Objective and Subjective Symptoms of Paclitaxel-Induced Neuropathy: Prospective Self-Controlled Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(2):141-148. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29924336/>
1205. Kotani H, Terada M, Mori M, Horisawa N, Sugino K, Kataoka A, et al. Compression therapy using surgical gloves does not prevent paclitaxel-induced peripheral neuropathy: results from a double-blind phase 2 trial. *BMC Cancer.* 2021;21(1):548. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33985457/>
1206. Coolbrandt A, Vancoille K, Dejaeger E, Peeters H, Laenen A, Neven P, et al. Preventing taxane-related peripheral neuropathy, pain and nail toxicity: a prospective self-controlled trial comparing hilotherapy with frozen gloves in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;192(2):293-301. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34982322/>
1207. Sundar R, Bandla A, Tan S, Liao L, Kumarakulasinghe N, Jeyasekharan A, et al. Limb Hypothermia for Preventing Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Patients: A Pilot Study. *Front Oncol.* 2016;6:274. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28119855/>
1208. Griffiths C, Kwon N, Beaumont J, Paice J. Cold therapy to prevent paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer.* 2018;26(10):3461-3469. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29681015/>
1209. Rosenbaek F, Holm H, Hjelmberg J, Ewertz M, Jensen J. Effect of cryotherapy on dose of adjuvant paclitaxel in early-stage breast cancer. *Support Care Cancer.* 2020;28(8):3763-3769. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31828491/>
1210. Shigematsu H, Hirata T, Nishina M, Yasui D, Ozaki S. Cryotherapy for the prevention of weekly paclitaxel-induced peripheral adverse events in breast cancer patients. *Support Care Cancer.* 2020;28(10):5005-5011. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32036471/>
1211. Michel L, Romar P, Feisst M, Hamberger D, Schwarz D, Kurre E, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) prevention trial evaluating the efficacy of hand-cooling and compression in patients undergoing taxan-based (neo-)adjuvant chemotherapy for primary breast cancer: First results of the prospective, randomized POLAR trial. *Annals of Oncology.* 2022;33:S713-S742
1212. Afonseca SO, Cruz FM, Cubero Dde I, Lera AT, Schindler F, Okawara M, et al. Vitamin E for prevention of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J.* 2013;131:35-8
1213. Argyriou AA, Chroni E, Polychronopoulos P, Iconomou G, Koutras A, Makatsoris T, et al. Efficacy of oxcarbazepine for prophylaxis against cumulative oxaliplatin-induced neuropathy. *Neurology.* 2006;67:2253-5
1214. Bodnar L, Wcislo G, Gasowska-Bodnar A, Synowiec A, Szarlej-Wcislo K, Szczylik C. Renal protection with magnesium subcarbonate and magnesium sulphate in patients with epithelial ovarian cancer after cisplatin and paclitaxel chemotherapy: a randomised phase II study. *Eur J Cancer.* 2008;44:2608-14

1215. Bogliun G, Marzorati L, Marzola M, Miceli M, Cantf9 M, Cavaletti G. Neurotoxicity of cisplatin +/- reduced glutathione in the first?line treatment of advanced ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*. 1996;08/1996:415 - 419
1216. Cascinu S. Neuroprotective Effect of Reduced Glutathione on Oxaliplatin-Based Chemotherapy in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20:3478-3483
1217. Cascinu S, Cordella L, Del Ferro E, Fronzoni M, Catalano G. Neuroprotective effect of reduced glutathione on cisplatin-based chemotherapy in advanced gastric cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 1995;13:26-32
1218. Chay WY, Tan SH, Lo YL, Ong SY, Ng HC, Gao F, et al. Use of calcium and magnesium infusions in prevention of oxaliplatin induced sensory neuropathy. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2010;6:270-7
1219. Colombo N, Bini S, Miceli D, Bogliun G, Marzorati L, Cavaletti G, et al. Weekly cisplatin +/- glutathione in relapsed ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 1995;5:81-86
1220. De Vos FY, Bos AM, Schaapveld M, de Swart CA, de Graaf H, van der Zee AG, et al. A randomized phase II study of paclitaxel with carboplatin +/- amifostine as first line treatment in advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2005;97:60-7
1221. Dong M ;XP. Assessment of the protective effect of calcium-magnesium infusion and glutathione on oxaliplatin-induced neurotoxicity. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2010;32:208\u2013211
1222. Gamelin L, Boisdron-Celle M, Delva R, Guerin-Meyer V, Ifrah N, Morel A, et al. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-Fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10:4055-61
1223. Gelmon K, Eisenhauer E, Bryce C, Tolcher A, Mayer L, Tomlinson E, et al. Randomized phase II study of high-dose paclitaxel with or without amifostine in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17:3038-47
1224. Grothey A, Nikcevic DA, Sloan JA, Kugler JW, Silberstein PT, Dentchev T, et al. Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N04C7. *J Clin Oncol*. 2011;29:421-7
1225. Hilpert F, Stahle A, Tome O, Burges A, Rossner D, Spathe K, et al. Neuroprotection with amifostine in the first-line treatment of advanced ovarian cancer with carboplatin/paclitaxel-based chemotherapy--a double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study from the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie (AGO) Ovarian Cancer Study Group. *Support Care Cancer*. 2005;13:797-805
1226. Hovestadt A, van der Burg ME, Verbiest HB, van Putten WL, Vecht CJ. The course of neuropathy after cessation of cisplatin treatment, combined with Org 2766 or placebo. *J Neurol*. 1992;239:143-6
1227. Ishibashi K, Okada N, Miyazaki T, Sano M, Ishida H. Effect of calcium and magnesium on neurotoxicity and blood platinum concentrations in patients receiving mFOLFOX6 therapy: a prospective randomized study. *Int J Clin Oncol*. 2010;15:82-7
1228. Kemp G, Rose P, Lurain J, Berman M, Manetta A, Roullet B, et al. Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14:2101-12

1229. Koeppen S, Verstappen CC, Korte R, Scheulen ME, Strumberg D, Postma TJ, et al. Lack of neuroprotection by an ACTH (4-9) analogue A randomized trial in patients treated with vincristine for Hodgkin's or non-Hodgkin's lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130:153-60
1230. Kottschade LA, Sloan JA, Mazurczak MA, Johnson DB, Murphy BP, Rowland KM, et al. The use of vitamin E for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: results of a randomized phase III clinical trial. *Support Care Cancer*. 2011;19:1769-77
1231. Leal AD, Qin R, Atherton PJ, Haluska P, Behrens RJ, Tiber CH, et al. North Central Cancer Treatment Group/Alliance trial N08CA-the use of glutathione for prevention of paclitaxel/carboplatin-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cancer*. 2014;120:1890-7
1232. Leong SS, Tan EH, Fong KW, Wilder-Smith E, Ong YK, Tai BC, et al. Randomized double-blind trial of combined modality treatment with or without amifostine in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:1767-74
1233. Lin PC, Lee MY, Wang WS, Yen CC, Chao TC, Hsiao LT, et al. N-acetylcysteine has neuroprotective effects against oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy in colon cancer patients: preliminary data. *Support Care Cancer*. 2006;14:484-7
1234. Loprinzi CL, Qin R, Dakhil SR, Fehrenbacher L, Flynn KA, Atherton P, et al. Phase III Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Intravenous Calcium and Magnesium to Prevent Oxaliplatin-Induced Sensory Neurotoxicity (N08CB/Alliance). *J Clin Oncol*. 2014;32:997-1005
1235. Milla P, Airolidi M, Weber G, Drescher A, Jaehde U, Cattel L. Administration of reduced glutathione in FOLFOX4 adjuvant treatment for colorectal cancer: effect on oxaliplatin pharmacokinetics, Pt-DNA adduct formation, and neurotoxicity. *Anticancer Drugs*. 2009;20:396-402
1236. Pace A, Giannarelli D, Galie E, Savarese A, Carpano S, Della Giulia M, et al. Vitamin E neuroprotection for cisplatin neuropathy: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2010;74:762-6
1237. Pace A, Savarese A, Picardo M, Maresca V, Pacetti U, Del Monte G, et al. Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2003;21:927-31
1238. Schmidinger M, Budinsky AC, Wenzel C, Piribauer M, Brix R, Kautzky M, et al. Glutathione in the prevention of cisplatin induced toxicities A prospectively randomized pilot trial in patients with head and neck cancer and non small cell lung cancer. *Wien Klin Wochenschr*. 2000;112:617-23
1239. Smyth JF, Bowman A, Perren T, Wilkinson P, Prescott RJ, Quinn KJ, et al. Glutathione reduces the toxicity and improves quality of life of women diagnosed with ovarian cancer treated with cisplatin: results of a double-blind, randomised trial. *Ann Oncol*. 1997;8:569-73
1240. van der Hoop RG, Vecht CJ, van der Burg ME, Elderson A, Boogerd W, Heimans JJ, et al. Prevention of cisplatin neurotoxicity with an ACTH(4-9) analogue in patients with ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1990;322:89-94
1241. van Gerven JM, Hovestadt A, Moll JW, Rodenburg CJ, Splinter TA, van Oosterom AT, et al. The effects of an ACTH (4-9) analogue on development of cisplatin neuropathy in testicular cancer: a randomized trial. *J Neurol*. 1994;241:432-5

1242. van Kooten B, van Diemen HA, Groenhout KM, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Nauta JJ, et al. A pilot study on the influence of a corticotropin (4-9) analogue on Vincristine-induced neuropathy. *Arch Neurol*. 1992;49:1027-31
1243. von Delius S, Eckel F, Wagenpfeil S, Mayr M, Stock K, Kullmann F, et al. Carbamazepine for prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with advanced colorectal cancer: final results of a randomised, controlled, multicenter phase II study. *Invest New Drugs*. 2007;25:173-80
1244. Hershman D, Unger J, Crew K, Till C, Greenlee H, Minasian L, et al. Two-Year Trends of Taxane-Induced Neuropathy in Women Enrolled in a Randomized Trial of Acetyl-L-Carnitine (SWOG S0715). *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(6):669-676. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29361042/>
1245. Guo Y, Jones D, Palmer J, Forman A, Dakhil S, Velasco M, et al. Oral alpha-lipoic acid to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Support Care Cancer*. 2014;22(5):1223-31. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24362907/>
1246. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2014
1247. Jordan B, Jahn F, Beckmann J, Unverzagt S, Mfcller-Tidow C, Jordan K. Calcium and Magnesium Infusions for the Prevention of Oxaliplatin-Induced Peripheral Neurotoxicity: A Systematic Review. *Oncology*. 2016;90(6):299-306. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27169552/>
1248. Han C, Khwaounjoo P, Kilfoyle D, Hill A, McKeage M. Phase I drug-interaction study of effects of calcium and magnesium infusions on oxaliplatin pharmacokinetics and acute neurotoxicity in colorectal cancer patients. *BMC Cancer*. 2013;13:495. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24156389/>
1249. Glimelius B, Manojlovic N, Pfeiffer P, Mosidze B, Kurteva G, Karlberg M, et al. Persistent prevention of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy using calmagufodipir (PledOx). *Acta Oncol*. 2018;57(3):393-402. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29140155/>
1250. Aghili M, Darzikolaee N, Babaei M, Ghalehtaki R, Farhan F, Razavi S, et al. Duloxetine for the Prevention of Oxaliplatin Induced Peripheral Neuropathy: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Clinical Trial. *J Gastrointest Cancer*. 2022;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35426033/>
1251. Rokhsareh S, Haghighi S, Tavakoli-Ardakani M. Evaluating the effects of duloxetine on prophylaxis of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in patients with gastrointestinal cancer: A randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *J Oncol Pharm Pract*. 2021;;10781552211052646. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34738855/>
1252. Yehia R, Saleh S, El Abhar H, Saad A, Schaalán M. L-Carnosine protects against Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in colorectal cancer patients: A perspective on targeting Nrf-2 and NF- κ B pathways. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2019;365:41-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30592963/>
1253. Zhu Y, Yang J, Jiao S, Ji T. Ganglioside-monosialic acid (GM1) prevents oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity in patients with gastrointestinal tumors. *World J Surg Oncol*. 2013;11:19. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23351188/>

1254. Su Y, Huang J, Wang S, Unger J, Arias-Fuenzalida J, Shi Y, et al. The Effects of Ganglioside-Monosialic Acid in Taxane-Induced Peripheral Neurotoxicity in Patients with Breast Cancer: A Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2020;112(1):55-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31093677/>
1255. Wang D, Wang Z, Chen G, Peng J, Wang W, Deng Y, et al. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of monosialotetrahexosylganglioside for the prevention of oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity in stage II/III colorectal cancer. *Cancer Med.* 2020;9(1):151-159. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31724334/>
1256. Kuriyama A, Endo K. Goshajinkigan for prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2018;26(4):1051-1059. URL: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/\(29280005/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/(29280005/)
1257. El-Fatraty B, Ibrahim O, Hussien F, Mostafa T. Role of metformin in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in patients with stage III colorectal cancer: randomized, controlled study. *Int J Colorectal Dis.* 2018;33(12):1675-1683. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29931409/>
1258. de Andrade D, Jacobsen Teixeira M, Galhardoni R, Ferreira K, Braz Mileno P, Scisci N, et al. Pregabalin for the Prevention of Oxaliplatin-Induced Painful Neuropathy: A Randomized, Double-Blind Trial. *Oncologist.* 2017;22(10):1154-e105. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28652279/>
1259. Aghili M, Zare M, Mousavi N, Ghalehtaki R, Sotoudeh S, Kalaghchi B, et al. Efficacy of gabapentin for the prevention of paclitaxel induced peripheral neuropathy: A randomized placebo controlled clinical trial. *Breast J.* 2019;25(2):226-231. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30773731/>
1260. Alberti P, Canta A, Chiorazzi A, Fumagalli G, Meregalli C, Monza L, et al. Topiramate prevents oxaliplatin-related axonal hyperexcitability and oxaliplatin induced peripheral neurotoxicity. *Neuropharmacology.* 2020;164:107905. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31811874/>
1261. Zimmerman C, Atherton P, Pachman D, Seisler D, Wagner-Johnston N, Dakhil S, et al. MC11C4: a pilot randomized, placebo-controlled, double-blind study of venlafaxine to prevent oxaliplatin-induced neuropathy. *Support Care Cancer.* 2016;24(3):1071-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26248652/>
1262. Huang H, He M, Liu L, Huang L. Vitamin E does not decrease the incidence of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a meta-analysis. *Contemp Oncol (Pozn).* 2016;20(3):237-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27647988/>
1263. Chen J, Shan H, Yang W, Zhang J, Dai H, Ye Z. Vitamin E for the Prevention of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2021;12:684550. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34054560/>
1264. Miao H, Li R, Chen D, Hu J, Chen Y, Xu C, et al. Protective Effects of Vitamin E on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Nutr Metab.* 2021;77(3):127-137. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34148036/>
1265. Wang X, Shi Q, Bhadkamkar N, Cleeland C, Garcia-Gonzalez A, Aguilar J, et al. Minocycline for Symptom Reduction During Oxaliplatin-Based Chemotherapy for Colorectal Cancer: A Phase II Randomized Clinical Trial. *J Pain Symptom Manage.* 2019;58(4):662-671. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31254639/>

1266. Pachman D, Dockter T, Zekan P, Fruth B, Ruddy K, Ta L, et al. A pilot study of minocycline for the prevention of paclitaxel-associated neuropathy: ACCRU study RU221408I. Support Care Cancer. 2017;25(11):3407-3416. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28551844/>
1267. Campone M, Berton-Rigaud D, Joly-Lobbedez F, Baurain J, Rolland F, Stenzl A, et al. A double-blind, randomized phase II study to evaluate the safety and efficacy of acetyl-L-carnitine in the prevention of sagopilone-induced peripheral neuropathy. Oncologist. 2013;18(11):1190-1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24105751/>
1268. Shinde S, Seisler D, Soori G, Atherton P, Pachman D, Lafky J, et al. Can pregabalin prevent paclitaxel-associated neuropathy?--An ACCRU pilot trial. Support Care Cancer. 2016;24(2):547-553. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26155765/>
1269. Mezzanotte J, Grimm M, Shinde N, Nolan T, Worthen-Chaudhari L, Williams N, et al. Updates in the Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. Curr Treat Options Oncol. 2022;23(1):29-42. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35167004/>
1270. Schloss J, Colosimo M, Airey C, Masci P, Linnane A, Vitetta L. A randomised, placebo-controlled trial assessing the efficacy of an oral B group vitamin in preventing the development of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). Support Care Cancer. 2017;25(1):195-204. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27612466/>
1271. Kneis S, Wehrle A, Mfcller J, Maurer C, Ihorst G, Gollhofer A, et al. It's never too late - balance and endurance training improves functional performance, quality of life, and alleviates neuropathic symptoms in cancer survivors suffering from chemotherapy-induced peripheral neuropathy: results of a randomized controlled trial. BMC Cancer. 2019;19(1):414. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31046719/>
1272. Zimmer P, Trebing S, Timmers-Trebing U, Schenk A, Paust R, Bloch W, et al. Eight-week, multimodal exercise counteracts a progress of chemotherapy-induced peripheral neuropathy and improves balance and strength in metastasized colorectal cancer patients: a randomized controlled trial. Support Care Cancer. 2018;26(2):615-624. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28963591/>
1273. Dhawan S, Andrews R, Kumar L, Wadhwa S, Shukla G. A Randomized Controlled Trial to Assess the Effectiveness of Muscle Strengthening and Balancing Exercises on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathic Pain and Quality of Life Among Cancer Patients. Cancer Nurs. 2020;43(4):269-280. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30888982/>
1274. Streckmann F, Lehmann H, Balke M, Schenk A, Oberste M, Heller A, et al. Sensorimotor training and whole-body vibration training have the potential to reduce motor and sensory symptoms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy-a randomized controlled pilot trial. Support Care Cancer. 2019;27(7):2471-2478. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30382392/>
1275. Park S, Tamburin S, Schenone A, Kleckner I, Velasco R, Alberti P, et al. Optimal outcome measures for assessing exercise and rehabilitation approaches in chemotherapy-induced peripheral-neurotoxicity: Systematic review and consensus expert opinion. Expert Rev Neurother. 2022;22(1):65-76. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34894974/>
1276. Miaskowski C, Mastick J, Paul S, Topp K, Smoot B, Abrams G, et al. Chemotherapy-Induced Neuropathy in Cancer Survivors. J Pain Symptom Manage. 2017;54(2):204-218.e2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28063866/>
1277. Guo S, Han W, Wang P, Wang X, Fang X. Effects of exercise on chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. J Cancer Surviv. 2022;; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35149899/>

1278. Lee K, Jung D, Hwang H, Son K, Kim T, Im S, et al. Pre-treatment anxiety is associated with persistent chemotherapy-induced peripheral neuropathy in women treated with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Psychosom Res.* 2018;108:14-19. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29602320/>
1279. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309:1359-67
1280. Avan R, Janbabaei G, Hendouei N, Alipour A, Borhani S, Tabrizi N, et al. The effect of pregabalin and duloxetine treatment on quality of life of breast cancer patients with taxane-induced sensory neuropathy: A randomized clinical trial. *J Res Med Sci.* 2018;23:52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30057636/>
1281. Salehifar E, Janbabaei G, Hendouei N, Alipour A, Tabrizi N, Avan R. Comparison of the Efficacy and Safety of Pregabalin and Duloxetine in Taxane-Induced Sensory Neuropathy: A Randomized Controlled Trial. *Clin Drug Investig.* 2020;40(3):249-257. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31925721/>
1282. Farshchian N, Alavi A, Heydarheydari S, Moradian N. Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018;82(5):787-793. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30105459/>
1283. Hirayama Y, Ishitani K, Sato Y, Iyama S, Takada K, Murase K, et al. Effect of duloxetine in Japanese patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized trial. *Int J Clin Oncol.* 2015;20(5):866-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25762165/>
1284. Matsuoka H, Iwase S, Miyaji T, Kawaguchi T, Ariyoshi K, Oyamada S, et al. Additive Duloxetine for Cancer-Related Neuropathic Pain Nonresponsive or Intolerant to Opioid-Pregabalin Therapy: A Randomized Controlled Trial (JORTC-PAL08). *J Pain Symptom Manage.* 2019;58(4):645-653. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31254640/>
1285. Durand JP, Deplanque G, Montheil V, Gornet JM, Scotte F, Mir O, et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFOF, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol.* 2012;23:200-5
1286. Kautio AL, Haanpää M, Saarto T, Kalso E. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage.* 2008;35:31-9
1287. Hammack J, Michalak J, Loprinzi C, Sloan J, Novotny P, Soori G, et al. Phase III evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum-induced peripheral neuropathy. *Pain.* 2002;98(1-2):195-203. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12098632/>
1288. Rao RD, Michalak JC, Sloan JA, Loprinzi CL, Soori GS, Nikcevich DA, et al. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). *Cancer.* 2007;110:2110-8
1289. Magnowska M, Iw\u017cycka N, Kapo\u0142a-Czy\u017c J, Roma\u0142a A, Lorek J, Spaczy\u0144ski M, et al. Effectiveness of gabapentin pharmacotherapy in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ginekol Pol.* 2018;89(4):200-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29781075/>
1290. Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, Rana SP, Upadhyay SP. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *Am J Hosp Palliat Care.* 2012;29:177-82

1291. Hincker A, Frey K, Rao L, Wagner-Johnston N, Ben Abdallah A, Tan B, et al. Somatosensory predictors of response to pregabalin in painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *Pain*. 2019;160(8):1835-1846. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31335651/>
1292. Rao RD, Flynn PJ, Sloan JA, Wong GY, Novotny P, Johnson DB, et al. Efficacy of lamotrigine in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial, N01C3. *Cancer*. 2008;112:2802-8
1293. Intravooth T, Staack A, Juerges K, Stockinger J, Steinhoff B. Antiepileptic drugs-induced hyponatremia: Review and analysis of 560 hospitalized patients. *Epilepsy Res*. 2018;143:7-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29631131/>
1294. Cartoni C, Brunetti GA, Federico V, Efficace F, Grammatico S, Tendas A, et al. Controlled-release oxycodone for the treatment of bortezomib-induced neuropathic pain in patients with multiple myeloma. *Support Care Cancer*. 2012;20:2621-6
1295. Garassino MC, Piva S, La Verde N, Spagnoletti I, Iorno V, Carbone C, et al. Randomised phase II trial (NCT00637975) evaluating activity and toxicity of two different escalating strategies for pregabalin and oxycodone combination therapy for neuropathic pain in cancer patients. *PLoS One*. 2013;8:e59981
1296. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015
1297. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD008943
1298. Ho TW, Backonja M, Ma J, Leibensperger H, Froman S, Polydefkis M. Efficient assessment of neuropathic pain drugs in patients with small fiber sensory neuropathies. *Pain*. 2009;141:19-24
1299. Hermanns K, Junker U, Nolte T. Prolonged-release oxycodone/naloxone in the treatment of neuropathic pain - results from a large observational study. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13:299-311
1300. Nalamachu S, Ruck D, Nalamasu R, Fasbinder S, Bansal R. Open-label study to evaluate the efficacy and safety of extended-release hydromorphone in patients with chronic neuropathic pain. *J Opioid Manag*. 2013;9:43-9
1301. Lazzari M, Sabato AF, Caldarulo C, Casali M, Gafforio P, Marcassa C, et al. Effectiveness and tolerability of low-dose oral oxycodone/naloxone added to anticonvulsant therapy for noncancer neuropathic pain: an observational analysis. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:555-64
1302. Raptis E, Vadalouca A, Stavropoulou E, Argyra E, Melemenis A, Siafaka I. Pregabalin vs opioids for the treatment of neuropathic cancer pain: a prospective, head-to-head, randomized, open-label study. *Pain Pract*. 2014;14:32-42
1303. Nagashima M, Ooshiro M, Moriyama A, Sugishita Y, Kadoya K, Sato A, et al. Efficacy and tolerability of controlled-release oxycodone for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the extension of FOLFOX therapy in advanced colorectal cancer patients. *Support Care Cancer*. 2014;22(6):1579-84. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24452412/>
1304. McNicol E, Ferguson M, Schumann R. Methadone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD012499. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28514508/>

1305. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132:237-51
1306. Stamer U, Lehnen K, Hf6thker F, Bayerer B, Wolf S, Hoeft A, et al. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain*. 2003;105(1-2):231-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14499440/>
1307. Niesters M, Proto PL, Aarts L, Sarton EY, Drewes AM, Dahan A. Tapentadol potentiates descending pain inhibition in chronic pain patients with diabetic polyneuropathy. *Br J Anaesth*. 2014;113:148-56
1308. Sommer C, Klose P, Welsch P, Petzke F, He4user W. Opioids for chronic non-cancer neuropathic pain An updated systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration. *Eur J Pain*. 2020;24(1):3-18. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31705717/>
1309. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2014;19:328-35
1310. Schlereth T. Guideline "diagnosis and non interventional therapy of neuropathic pain" of the German Society of Neurology (deutsche Gesellschaft ffer Neurologie). *Neurol Res Pract*. 2020;2:16. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33324922/>
1311. Blanton H, Brelsfoard J, DeTurk N, Pruitt K, Narasimhan M, Morgan D, et al. Cannabinoids: Current and Future Options to Treat Chronic and Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain. *Drugs*. 2019;79(9):969-995. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31127530/>
1312. Barton DL, Wos EJ, Qin R, Mattar BI, Green NB, Lanier KS, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of a topical treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: NCCTG trial N06CA. *Support Care Cancer*. 2011;19:833-41
1313. Gewandter J, Mohile S, Heckler C, Ryan J, Kirshner J, Flynn P, et al. A phase III randomized, placebo-controlled study of topical amitriptyline and ketamine for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a University of Rochester CCOP study of 462 cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2014;22(7):1807-14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24531792/>
1314. Filipczak-Bryniarska I, Krzyzewski R, Kucharz J, Michalowska-Kaczmarczyk A, Kleja J, Woron J, et al. High-dose 8% capsaicin patch in treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: single-center experience. *Med Oncol*. 2017;34(9):162. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28819738/>
1315. Anand P, Elsaifa E, Privitera R, Naidoo K, Yiangou Y, Donatien P, et al. Rational treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy with capsaicin 8% patch: from pain relief towards disease modification. *J Pain Res*. 2019;12:2039-2052. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31308732/>
1316. van Nooten F, Treur M, Pantiri K, Stoker M, Charokopou M. Capsaicin 8% Patch Versus Oral Neuropathic Pain Medications for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther*. 2017;39(4):787-803.e18. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28365034/>
1317. Haanpe4e4 M, Cruccu G, Nurmikko T, McBride W, Docu Axelarad A, Bosilkov A, et al. Capsaicin 8% patch versus oral pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain. *Eur J Pain*. 2016;20(2):316-28. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26581442/>

1318. Maihf6fner C, Heskamp M. Treatment of peripheral neuropathic pain by topical capsaicin: Impact of pre-existing pain in the QUEPP-study. *Eur J Pain*. 2014;18(5):671-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24259265/>
1319. I. Vinik A, Perrot S, Vinik E, Pazdera L, Stoker M, Snijder R, et al. Repeat treatment with capsaicin 8% patch (179mg capsaicin cutaneous patch): Effects on pain, quality of life, and patient satisfaction in painful diabetic peripheral neuropathy: an open-label, randomized controlled clinical trial. *Journal of Current Medical Research and Opinion*. 2019/12/24;2:388-401. URL: <http://cmro.in/index.php/jcmro/article/view/242>
1320. Vinik A, Perrot S, Vinik E, Pazdera L, Jacobs H, Stoker M, et al. Capsaicin 8% patch repeat treatment plus standard of care (SOC) versus SOC alone in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomised, 52-week, open-label, safety study. *BMC Neurol*. 2016;16(1):251. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27919222/>
1321. Ge1lvez R, Navez M, Moyle G, Maihf6fner C, Stoker M, Ernault E, et al. Capsaicin 8% Patch Repeat Treatment in Nondiabetic Peripheral Neuropathic Pain: A 52-Week, Open-Label, Single-Arm, Safety Study. *Clin J Pain*. 2017;33(10):921-931. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28872473/>
1322. Freynhagen R, Argoff C, Eerdekens M, Engelen S, Perrot S. Progressive Response to Repeat Application of Capsaicin 179 mg (8% w/w) Cutaneous Patch in Peripheral Neuropathic Pain: Comprehensive New Analysis and Clinical Implications. *Pain Med*. 2021;22(10):2324-2336. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33871648/>
1323. Dupoirion D, Jubier-Hamon S, Seegers V, Bienfait F, Pluchon Y, Lebrec N, et al. Peripheral Neuropathic Pain Following Breast Cancer: Effectiveness and Tolerability of High-Concentration Capsaicin Patch. *J Pain Res*. 2022;15:241-255. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35136354/>
1324. Bienfait F, Julianne A, Jubier-Hamon S, Seegers V, Delorme T, Jaoul V, et al. Correction: Bienfait et al Evaluation of 8% Capsaicin Patches in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Retrospective Study in a Comprehensive Cancer Center. *Cancers (Basel)*. 2023;15(14): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37509412/>
1325. Lux M, Flf6ther L, Frf6mter C, Rack B, Veselinovic K, Heine M, et al. Topical treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) with high-concentration (179 mg) capsaicin patch in breast cancer patients - results of the QUCIP study. *Front Oncol*. 2024;14:1452099. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39309732/>
1326. Kern KU, Nalamachu S, Brasseur L, Zakrzewska JM. Can treatment success with 5% lidocaine medicated plaster be predicted in cancer pain with neuropathic components or trigeminal neuropathic pain?. *J Pain Res*. 2013;6:261-80
1327. Binder A, Baron R. The Pharmacological Therapy of Chronic Neuropathic Pain. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(37):616-625. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27697147/>
1328. Fallon MT, Storey DJ, Krishan A, Weir CJ, Mitchell R, Fleetwood-Walker SM, et al. Cancer treatment-related neuropathic pain: proof of concept study with menthol-a TRPM8 agonist. *Support Care Cancer*. 2015
1329. Coleman R, Hadji P, Body J, Santini D, Chow E, Terpos E, et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2020;31(12):1650-1663. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32801018/>
1330. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*. 2007;110:1860-7

1331. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:21-33
1332. Heindel W, Gfcbitz R, Vieth V, Weckesser M, Schober O, Sche4fers M. The diagnostic imaging of bone metastases. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(44):741-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25412631/>
1333. Kloth J, Wolf M, Rehnitz C, Lehner B, Wiedenhf6fer B, Weber M. Radiologische Diagnostik spinaler Tumoren. *Der Orthope4de.* 2012;41:595-607
1334. Rodallec MH, Feydy A, Larousserie F, Anract P, Campagna R, Babinet A, et al. Diagnostic imaging of solitary tumors of the spine: what to do and say. *Radiographics.* 2008;28:1019-41
1335. Uddandam R, Kovilapu U, Jain NK, Grewal DS, Bhattacharjee S, Maheshwari S. A Comparative Study of MRI and Bone Scan in Early Detection of Vertebral Metastases. *J. Evid. Based Med. Healthc.* 2020;7:1143-1148
1336. Vogler JB, Murphy WA. Bone marrow imaging. *Radiology.* 1988;168:679-93
1337. Broski S, Young J, Kendi A, Subramaniam R. Skeletal Metastasis Evaluation: Value and Impact of PET/Computed Tomography on Diagnosis, Management and Prognosis. *PET Clin.* 2019;14(1):103-120. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30420213/>
1338. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood.* 2006;108:3289-3294
1339. Aviles A, Nambo MJ, Neri N, Castaneda C, Cleto S, Huerta-Guzman J. Antitumor effect of zoledronic acid in previously untreated patients with multiple myeloma. *Medical Oncology (Northwood, London, England).* 2007;24:227-230
1340. Aviles A, Neri N, Huerta-Guzman J, Nambo MJ. Randomized clinical trial of zoledronic acid in multiple myeloma patients undergoing high-dose chemotherapy and stem-cell transplantation. *Current Oncology.* 2013;20:e13-20
1341. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. *Journal of Clinical Oncology.* 1998;16:593-602
1342. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR, Kreuser ED, Dornoff W, Gorbunova VA, et al. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol.* 2003;14:1399-405
1343. Conte PF, Latreille J, Mauriac L, Calabresi F, Santos R, Campos D, et al. Delay in progression of bone metastases in breast cancer patients treated with intravenous pamidronate: results from a multinational randomized controlled trial The Aredia Multinational Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1996;14:2552-9
1344. Daragon A, Humez C, Michot CXL. Treatment of multiple myeloma with etidronate results of a multicentre double-blind study. *European Journal of Medicine.* 1993;2:449-452
1345. Garcia-Sanz R, Oriol A, Moreno MJ, de la Rubia J, Payer AR, Hernandez MT, et al. Zoledronic acid as compared with observation in multiple myeloma patients at biochemical relapse: results of the randomized AZABACHE Spanish trial. *Haematologica.* 2015;100:1207-13
1346. Heras P, Kritikos K, Hatzopoulos A, Georgopoulou AP. Efficacy of ibandronate for the treatment of skeletal events in patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2009;18:653-6

1347. Hultborn R, Gundersen S, Ryden S, Holmberg E, Carstensen J, Wallgren UB, et al. Efficacy of pamidronate in breast cancer with bone metastases: a randomized, double-blind placebo-controlled multicenter study. *Anticancer Res.* 1999;19:3383-92
1348. Kohno N, Aogi K, Minami H, Nakamura S, Asaga T, Iino Y, et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2005;23:3314-21
1349. Kristensen B, Ejlersen B, Groenvold M, Hein S, Loft H, Mouridsen HT. Oral clodronate in breast cancer patients with bone metastases: a randomized study. *J Intern Med.* 1999;246:67-74
1350. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, Alvarado C, Solal-Celigny P, Body JJ, et al. Extended efficacy and safety of denosumab in breast cancer patients with bone metastases not receiving prior bisphosphonate therapy. *Clin Cancer Res.* 2008;14:6690-6
1351. Menssen HD, Sakalove1 A, Fontana A, Herrmann Z, Boewer C, Facon T, et al. Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival and bone resorption in patients with advanced multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology.* 2002;20(9):2353-2359
1352. Musto P, Petrucci MT, Bringhen S, Guglielmelli T, Caravita T, Bongarzone V, et al. A multicenter, randomized clinical trial comparing zoledronic acid versus observation in patients with asymptomatic myeloma. *Cancer.* 2008;113:1588-1595
1353. Pan Y, Jin H, Chen W, Yu Z, Ye T, Zheng Y, et al. Docetaxel with or without zoledronic acid for castration-resistant prostate cancer. *Int Urol Nephrol.* 2014;46:2319-26
1354. Paterson AH, Powles TJ, Kanis JA, McCloskey E, Hanson J, Ashley S. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol.* 1993;11:59-65
1355. Robertson AG, Reed NS, Ralston SH. Effect of oral clodronate on metastatic bone pain: a double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Oncology.* 1995;13:2427-30
1356. Saad F, Eastham J. Zoledronic Acid improves clinical outcomes when administered before onset of bone pain in patients with prostate cancer. *Urology.* 2010;76:1175-81
1357. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, Hussain A, Vogelzang N, Stadler W, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *Journal of Clinical Oncology.* 2014;32:1143-50
1358. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2010;28:5132-9
1359. Tubiana-Hulin M, Beuzeboc P, Mauriac L, Barbet N, Frenay M, Monnier A, et al. [Double-blinded controlled study comparing clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases]. *Bull Cancer.* 2001;88:701-7
1360. Ueno S, Mizokami A, Fukagai T, Fujimoto N, Oh-Oka H, Kondo Y, et al. Efficacy of combined androgen blockade with zoledronic acid treatment in prostate cancer with bone metastasis: the ZABTON-PC (zoledronic acid/androgen blockade trial on prostate cancer) study. *Anticancer Research.* 2013;33:3837-44
1361. van Holten-Verzantvoort AT, Kroon HM, Bijvoet OL, Cleton FJ, Beex LV, Blijham G, et al. Palliative pamidronate treatment in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol.* 1993;11:491-8

1362. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, Lazarev A, Pecherstorfer M, Bell R, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer*. 2004;90:1133-7
1363. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, Stott M, Powell CS, Robinson ACR, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95:1300-11
1364. Hirai F, Murakami H, Yamamoto N, Yamanaka T, Okamoto I, Sawa T. Randomized Phase II Trial of Zoledronic Acid in Combination With Docetaxel in Previously Treated Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients With Bone Metastases \u2013 Result of a West Japan Oncology Group Study. *European Journal of Cancer*. 2011;Suppl 47
1365. Scagliotti GV, Kosmidis P, Marinis F, Schreurs AJ, Albert I, Engel-Riedel W, et al. Zoledronic acid in patients with stage IIIA/B NSCLC: results of a randomized, phase III study. *Annals of Oncology*. 2012;2082-7
1366. Zaghloul MS, Boutrus R, El-Hossieny H, Kader YA, El-Attar I, Nazmy M. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer. *International Journal of Clinical Oncology*. 2010;15:382-9
1367. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011;29:1125-32
1368. Broom RJ, Hinder V, Sharples K, Proctor J, Duffey S, Pollard S, et al. Everolimus and zoledronic acid in patients with renal cell carcinoma with bone metastases: A randomized first-line phase II trial. *Clinical genitourinary cancer*. 2015;50-8
1369. Small E, Smith M, Seaman J, Petrone S, Kowalski M. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(23):4277-84. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14581438/>
1370. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body JJ, Rahim Y, Gralow JR, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol*. 2009;27:1564-71
1371. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, Garceda-Sanz R, Durie B, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):370-381. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29429912/>
1372. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011;377:813-22
1373. Sun L, Yu S. Efficacy and safety of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Oncol*. 2013;36(4):399-403. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22772430/>
1374. Chen F, Pu F. Safety of Denosumab Versus Zoledronic Acid in Patients with Bone Metastases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Oncol Res Treat*. 2016;39(7-8):453-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27487236/>
1375. Terpos E, Raje N, Croucher P, Garcia-Sanz R, Leleu X, Pasteiner W, et al. Denosumab compared with zoledronic acid on PFS in multiple myeloma: exploratory results of an

- international phase 3 study. *Blood Adv.* 2021;5(3):725-736. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33560384/>
1376. Scagliotti G, Hirsh V, Siena S, Henry D, Woll P, Manegold C, et al. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol.* 2012;7(12):1823-1829. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23154554/>
1377. Black D, Abrahamsen B, Bouxsein M, Einhorn T, Napoli N. Atypical Femur Fractures: Review of Epidemiology, Relationship to Bisphosphonates, Prevention, and Clinical Management. *Endocr Rev.* 2019;40(2):333-368. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30169557/>
1378. Himelstein AL, Qin R, Novotny PJ, Seisler DK, Khatcheressian JL, Roberts JD, et al. CALGB 70604 (Alliance): A randomized phase III study of standard dosing vs longer interval dosing of zoledronic acid in metastatic cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33
1379. Himelstein A, Foster J, Khatcheressian J, Roberts J, Seisler D, Novotny P, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;317(1):48-58. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28030702/>
1380. Amadori D, Aglietta M, Alessi B, Gianni L, Ibrahim T, Farina G, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:663-70
1381. Hortobagyi GN, Lipton A, Chew HK, Gradishar WJ, Sauter NP, Mohanlal RW, et al. Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks versus every 12 weeks in women with bone metastases from breast cancer: Results of the OPTIMIZE-2 trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:5s
1382. Ibrahim MF, Mazzarello S, Shorr R, Vandermeer L, Jacobs C, Hilton J, et al. Should de-escalation of bone-targeting agents be standard of care for patients with bone metastases from breast cancer? A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2015;26:2205-13
1383. Hortobagyi G, Van Poznak C, Harker W, Gradishar W, Chew H, Dakhil S, et al. Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(7):906-912. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28125763/>
1384. Clemons M, Ong M, Stober C, Ernst S, Booth C, Canil C, et al. A randomised trial of 4- versus 12-weekly administration of bone-targeted agents in patients with bone metastases from breast or castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2021;142:132-140. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33023785/>
1385. Fizazi K, Bosserman L, Gao G, Skacel T, Markus R. Denosumab treatment of prostate cancer with bone metastases and increased urine N-telopeptide levels after therapy with intravenous bisphosphonates: results of a randomized phase II trial. *Journal of Urology.* 2009;182:509-15; discussion 515-6
1386. Templeton AJ, Stalder L, Bernhard J, Brauchli P, Gillesen S, Hayoz S, et al. Prevention of symptomatic skeletal events with denosumab administered every 4 weeks versus every 12 weeks: A noninferiority phase III trial (SAKK 96/12, REDUSE). *J Clin Oncol.* 2014;32:5s
1387. Dachverband Osteologie e.V. (DVO). Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr. Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. 2023

1388. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen E, Guaf1abens N, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. 2017;105:11-17. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28789921/>
1389. McClung M, Wagman R, Miller P, Wang A, Lewiecki E. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int*. 2017;28(5):1723-1732. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28144701/>
1390. Cummings S, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen J, McClung M, et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res*. 2018;33(2):190-198. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29105841/>
1391. Tripto-Shkolnik L, Fund N, Rouach V, Chodick G, Shalev V, Goldshtein I. Fracture incidence after denosumab discontinuation: Real-world data from a large healthcare provider. *Bone*. 2020;130:115150. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31715340/>
1392. Bone H, Bolognese M, Yuen C, Kendler D, Miller P, Yang Y, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):972-80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21289258/>
1393. Gonzalez-Rodriguez E, Aubry-Rozier B, Stoll D, Zaman K, Lamy O. Sixty spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation in 15 women with early-stage breast cancer under aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;179(1):153-159. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31598815/>
1394. Anastasilakis A, Papapoulos S, Polyzos S, Appelman-Dijkstra N, Makras P. Zoledronate for the Prevention of Bone Loss in Women Discontinuing Denosumab Treatment A Prospective 2-Year Clinical Trial. *J Bone Miner Res*. 2019;34(12):2220-2228. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31433518/>
1395. Guaf1abens N, Moro-c1lvarez M, Casado E, Blanch-Rubif3 J, Gf3mez-Alonso C, Dedaz-Guerra G, et al. The next step after anti-osteoporotic drug discontinuation: an up-to-date review of sequential treatment. *Endocrine*. 2019;64(3):441-455. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30963388/>
1396. Kondo H, Okimoto N, Yoshioka T, Akahoshi S, Fuse Y, Ogawa T, et al. Zoledronic acid sequential therapy could avoid disadvantages due to the discontinuation of less than 3-year denosumab treatment. *J Bone Miner Metab*. 2020;38(6):894-902. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32656645/>
1397. Makras P, Appelman-Dijkstra N, Papapoulos S, van Wissen S, Winter E, Polyzos S, et al. The Duration of Denosumab Treatment and the Efficacy of Zoledronate to Preserve Bone Mineral Density After Its Discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(10):e4155-e4162. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33978745/>
1398. Tsourdi E, Zillikens M, Meier C, Body J, Gonzalez Rodriguez E, Anastasilakis A, et al. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:264. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33103722/>
1399. Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol*. 2009;20:117-20

1400. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol.* 2009;20:137-45
1401. Kyrgidis A, Tzellos T, Toulis K, Arora A, Kouvelas D, Triaridis S. An evidence-based review of risk-reductive strategies for osteonecrosis of the jaws among cancer patients. *Current Clinical Pharmacology.* 2013;8:124-34
1402. Mfckce T, Deppe H, Hein J, Wolff K, Mitchell D, Kesting M, et al. Prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients with prostate cancer treated with zoledronic acid - A prospective study over 6 years. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016;44(10):1689-1693. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27555374/>
1403. Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen (AR-ONJ). AWMF-Register-Nr. 007-091. 2018
1404. Ikesue H, Mouri M, Tomita H, Hirabatake M, Ikemura M, Muroi N, et al. Associated characteristics and treatment outcomes of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients receiving denosumab or zoledronic acid for bone metastases. *Support Care Cancer.* 2021;29(8):4763-4772. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33527228/>
1405. Saad F, Brown J, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer S, Stopeck A, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol.* 2012;23(5):1341-1347. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21986094/>
1406. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis C, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5356-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19805682/>
1407. Kyrgidis A, Triaridis S, Kontos K, Patrikidou A, Andreadis C, Constantinidis J, et al. Quality of life in breast cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and patients with head and neck cancer: a comparative study using the EORTC QLQ-C30 and QLQ-HN35 questionnaires. *Anticancer Res.* 2012;32:3527-34
1408. Yarom N, Shapiro C, Peterson D, Van Poznak C, Bohlke K, Ruggiero S, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2019;37(25):2270-2290. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31329513/>
1409. Leithner A, Maurer-Ertl W, Windhager R. Biopsy of bone and soft tissue tumours: hints and hazards. *Recent Results Cancer Res.* 2009;179:3-10
1410. Cappellari A, Trovarelli G, Crimec A, Pala E, Angelini A, Berizzi A, et al. New concepts in the surgical treatment of actual and impending pathological fractures in metastatic disease. *Injury.* 2023;54 Suppl 1:S31-S35. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33213863/>
1411. Leithner A, Friesenbichler J, Andreou D, Maurer-Ertl W, Tunn PU. [Bone metastases treatment strategies]. *Orthopade.* 2012;41:863-71; quiz 872
1412. Mirels H. Metastatic disease in long bones: A proposed scoring system for diagnosing impending pathologic fractures 1989. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;S4-13
1413. Howard E, Shepherd K, Cribb G, Cool P. The validity of the Mirels score for predicting impending pathological fractures of the lower limb. *Bone Joint J.* 2018;100-B(8):1100-1105. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30062934/>
1414. Damron T, Nazarian A, Entezari V, Brown C, Grant W, Calderon N, et al. CT-based Structural Rigidity Analysis Is More Accurate Than Mirels Scoring for Fracture Prediction in Metastatic

- Femoral Lesions. Clin Orthop Relat Res. 2016;474(3):643-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26169800/>
1415. Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, Bilsky MH, Shaffrey CI, Berven SH, et al. A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group. Spine (Phila Pa 1976). 2010;35:E1221-9
 1416. Forsberg JA, Wedin R, Bauer HC, Hansen BH, Laitinen M, Trovik CS, et al. External validation of the Bayesian Estimated Tools for Survival (BETS) models in patients with surgically treated skeletal metastases. BMC Cancer. 2012;12:493
 1417. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Toriyama S, Kawano H, Ohsaka S. Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. Spine (Phila Pa 1976). 1990;15:1110-3
 1418. Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, Yoshida A, Murakami H, Akamaru T. Surgical strategy for spinal metastases. Spine (Phila Pa 1976). 2001;26:298-306
 1419. Ratasvuori M, Wedin R, Hansen BH, Keller J, Trovik C, Zaikova O, et al. Prognostic role of en-bloc resection and late onset of bone metastasis in patients with bone-seeking carcinomas of the kidney, breast, lung, and prostate: SSG study on 672 operated skeletal metastases. J Surg Oncol. 2014;110:360-5
 1420. Wedin R, Bauer HC, Rutqvist LE. Surgical treatment for skeletal breast cancer metastases: a population-based study of 641 patients. Cancer. 2001;92:257-62
 1421. Gainor BJ, Buchert P. Fracture healing in metastatic bone disease. Clin Orthop Relat Res. 1983;297-302
 1422. Meynard P, Segueineau A, Laumonerie P, Fabre T, Foltran D, Niglis L, et al. Surgical management of proximal femoral metastasis: Fixation or hip replacement? A 309 case series. Orthop Traumatol Surg Res. 2020;106(6):1013-1023. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32778439/>
 1423. Bullmann V, Liljenqvist U. Operative Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen Orthopädie und Unfallchirurgie update. 2010;5:279-293
 1424. Delank KS, Wendtner C. Behandlung von Wirbelsäulenmetastasen. Dt. c4rzteblatt. 2014;1:1-11
 1425. Druschel C, Disch AC, Pumberger M, Schwabe P, Melcher I, Haas NP, et al. [Solitary spinal metastases Is aggressive surgical management justified?]. Orthopäde. 2013;42:709-24
 1426. Berenson J, Pflugmacher R, Jarzem P, Zonder J, Schechtman K, Tillman JB, et al. Balloon kyphoplasty versus non-surgical fracture management for treatment of painful vertebral body compression fractures in patients with cancer: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2011;12:225-35
 1427. Eck JC, Nachtigall D, Humphreys SC, Hodges SD. Comparison of vertebroplasty and balloon kyphoplasty for treatment of vertebral compression fractures: a meta-analysis of the literature. Spine J. 2008;8:488-97
 1428. Beall D, Chambers M, Thomas S, Amburgy J, Webb J, Goodman B, et al. Prospective and Multicenter Evaluation of Outcomes for Quality of Life and Activities of Daily Living for Balloon Kyphoplasty in the Treatment of Vertebral Compression Fractures: The EVOLVE Trial. Neurosurgery. 2019;84(1):169-178. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29547939/>

1429. Health Quality Ontario. Vertebral Augmentation Involving Vertebroplasty or Kyphoplasty for Cancer-Related Vertebral Compression Fractures: A Systematic Review. Ont Health Technol Assess Ser. 2016;16(11):1-202. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27298655/>
1430. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. Lancet. 2005;366:643-8
1431. Rades D, Huttenlocher S, Dunst J, Bajrovic A, Karstens JH, Rudat V, et al. Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression. J Clin Oncol. 2010;28:3597-604
1432. George R, Jeba J, Ramkumar G, Chacko A, Tharyan P. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(9):CD006716. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26337716/>
1433. Drost L, Ganesh V, Wan B, Raman S, Chan S, Christakis M, et al. Efficacy of postoperative radiation treatment for bone metastases in the extremities. Radiother Oncol. 2017;124(1):45-48. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28545958/>
1434. Itshayek E, Yamada J, Bilsky M, Schmidt M, Shaffrey C, Gerszten P, et al. Timing of surgery and radiotherapy in the management of metastatic spine disease: a systematic review. Int J Oncol. 2010;36:533-44
1435. Ghogawala Z, Mansfield FL, Borges LF. Spinal radiation before surgical decompression adversely affects outcomes of surgery for symptomatic metastatic spinal cord compression. Spine (Phila Pa 1976). 2001;26:818-24
1436. Chow E, Zeng L, Salvo N, Dennis K, Tsao M, Lutz S. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2012;24:112-24
1437. Chow E, Wu JS, Hoskin P, Coia LR, Bentzen SM, Blitzer PH. International consensus on palliative radiotherapy endpoints for future clinical trials in bone metastases. Radiother Oncol. 2002;64:275-80
1438. Rich S, Chow R, Raman S, Liang Zeng K, Lutz S, Lam H, et al. Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. Radiother Oncol. 2018;126(3):547-557. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29397209/>
1439. Koswig S, Buchali A, Bohmer D, Schlenger L, Budach V. [Palliative radiotherapy of bone metastases A retrospective analysis of 176 patients]. Strahlenther Onkol. 1999;175:509-14
1440. Dennis K, Makhani L, Zeng L, Lam H, Chow E. Single fraction conventional external beam radiation therapy for bone metastases: a systematic review of randomised controlled trials. Radiother Oncol. 2013;106:5-14
1441. Hoskin P, Hopkins K, Misra V, Holt T, McMenemin R, Dubois D, et al. Effect of Single-Fraction vs Multifraction Radiotherapy on Ambulatory Status Among Patients With Spinal Canal Compression From Metastatic Cancer: The SCORAD Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;322(21):2084-2094. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31794625/>
1442. Rades D, Huttenlocher S, Bajrovic A, Karstens JH, Adamietz IA, Kazic N, et al. Surgery followed by radiotherapy versus radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression from unfavorable tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81:e861-8
1443. Chow E, van der Linden YM, Roos D, Hartsell WF, Hoskin P, Wu JS, et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. Lancet Oncol. 2014;15:164-71

1444. Hoskin P, Sundar S, Reczko K, Forsyth S, Mithal N, Sizer B, et al. A Multicenter Randomized Trial of Ibandronate Compared With Single-Dose Radiotherapy for Localized Metastatic Bone Pain in Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107
1445. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:965-76
1446. Agarwal KK, Singla S, Arora G, Bal C. (177)Lu-EDTMP for palliation of pain from bone metastases in patients with prostate and breast cancer: a phase II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:79-88
1447. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369:213-23
1448. Roque IFM, Martinez-Zapata MJ, Scott-Brown M, Alonso-Coello P. Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD003347
1449. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:738-46
1450. Handkiewicz-Junak D, Poeppel T, Bodei L, Aktolun C, Ezziddin S, Giammarile F, et al. EANM guidelines for radionuclide therapy of bone metastases with beta-emitting radionuclides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(5):846-859. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29453701/>
1451. Shah H, Ruppell E, Bokhari R, Aland P, Lele V, Ge C, et al. Current and upcoming radionuclide therapies in the direction of precision oncology: A narrative review. *Eur J Radiol Open.* 2023;10:100477. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36785643/>
1452. Khan NF, Mant D, Carpenter L, Forman D, Rose PW. Long-term health outcomes in a British cohort of breast, colorectal and prostate cancer survivors: a database study. *Br J Cancer.* 2011;105 Suppl 1:S29-37
1453. Mincey BA, Duh MS, Thomas SK, Moyneur E, Marynchenko M, Boyce SP, et al. Risk of cancer treatment-associated bone loss and fractures among women with breast cancer receiving aromatase inhibitors. *Clin Breast Cancer.* 2006;7:127-32
1454. Goldvaser H, Barnes TA, \u0160eruga B, Cescon DW, Ocaf1a A, Ribnikar D, et al. Toxicity of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2018;110:31-39
1455. Qian X, Li Z, Ruan G, Tu C, Ding W. Efficacy and toxicity of extended aromatase inhibitors after adjuvant aromatase inhibitors-containing therapy for hormone-receptor-positive breast cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;179(2):275-285. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31606823/>
1456. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:154-64
1457. Skolarus TA, Caram MV, Shahinian VB. Androgen-deprivation-associated bone disease. *Curr Opin Urol.* 2014;24:601-7
1458. Skolarus TA, Wolf AM, Erb NL, Brooks DD, Rivers BM, Underwood W, et al. American Cancer Society prostate cancer survivorship care guidelines. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:225-49
1459. Morote J, Morin JP, Orsola A, Abascal JM, Salvador C, Trilla E, et al. Prevalence of osteoporosis during long-term androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology.* 2007;69:500-4

1460. Higano CS. Androgen-deprivation-therapy-induced fractures in men with nonmetastatic prostate cancer: what do we really know?. *Nat Clin Pract Urol*. 2008;5:24-34
1461. Alibhai SM, Duong-Hua M, Cheung AM, Sutradhar R, Warde P, Fleshner NE, et al. Fracture types and risk factors in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy: a matched cohort study of 19,079 men. *J Urol*. 2010;184:918-23
1462. Bienz M, Saad F. Androgen-deprivation therapy and bone loss in prostate cancer patients: a clinical review. *Bonekey Rep*. 2015;4:716
1463. Todenhofer T, Stenzl A, Hofbauer LC, Rachner TD. Targeting bone metabolism in patients with advanced prostate cancer: current options and controversies. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:838202
1464. Shao YH, Moore DF, Shih W, Lin Y, Jang TL, Lu-Yao GL. Fracture after androgen deprivation therapy among men with a high baseline risk of skeletal complications. *BJU Int*. 2013;111:745-52
1465. Elliott SP, Jarosek SL, Alanee SR, Konety BR, Dusenbery KE, Virnig BA. Three-dimensional external beam radiotherapy for prostate cancer increases the risk of hip fracture. *Cancer*. 2011;117:4557-65
1466. Rief H, Bischof M, Bruckner T, Welzel T, Askoxylakis V, Rieken S, et al. The stability of osseous metastases of the spine in lung cancer--a retrospective analysis of 338 cases. *Radiat Oncol*. 2013;8:200
1467. Edwards BJ, Gradishar WJ, Smith ME, Pacheco JA, Holbrook J, McKoy JM, et al. Elevated incidence of fractures in women with invasive breast cancer. *Osteoporos Int*. 2015
1468. Waning DL, Guise TA. Cancer-associated muscle weakness: What's bone got to do with it?. *Bonekey Rep*. 2015;4:691
1469. Hadji P. Cancer Treatment-Induced Bone Loss in women with breast cancer. *Bonekey Rep*. 2015;4:692
1470. Svejme O, Ahlborg HG, Nilsson JA, Karlsson MK. Early menopause and risk of osteoporosis, fracture and mortality: a 34-year prospective observational study in 390 women. *BJOG*. 2012;119:810-6
1471. Haller-Kikkatalo K, Uibo R, Kurg A, Salumets A. The prevalence and phenotypic characteristics of spontaneous premature ovarian failure: a general population registry-based study. *Hum Reprod*. 2015;30:1229-38
1472. Viswanathan M, Reddy S, Berkman N, Cullen K, Middleton J, Nicholson W, et al. Screening to Prevent Osteoporotic Fractures: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319(24):2532-2551. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29946734/>
1473. Cavalier E, Rozet E, Gadisseur R, Carlisi A, Monge M, Chapelle J, et al. Measurement uncertainty of 25-OH vitamin D determination with different commercially available kits: impact on the clinical cut offs. *Osteoporos Int*. 2010;21(6):1047-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19756833/>
1474. Zhao R, Feng F, Wang X. Exercise interventions and prevention of fall-related fractures in older people: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Epidemiol*. 2017;46(1):149-161. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27477031/>
1475. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk associated with smoking: a meta-analysis. *J Intern Med*. 2003;254(6):572-83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14641798/>

1476. Wu Z, Zhao P, Liu B, Yuan Z. Effect of Cigarette Smoking on Risk of Hip Fracture in Men: A Meta-Analysis of 14 Prospective Cohort Studies. PLoS One. 2016;11(12):e0168990. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28036356/>
1477. Liang J, Meng W, Yang J, Li S, Zhong M, Hou X, et al. The association between liver cirrhosis and fracture risk: A systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2018;89(4):408-413. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29885255/>
1478. Zhang X, Yu Z, Yu M, Qu X. Alcohol consumption and hip fracture risk. Osteoporos Int. 2015;26(2):531-42. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25266483/>
1479. Johansson H, Kanis J, Ode9n A, McCloskey E, Chapurlat R, Christiansen C, et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. J Bone Miner Res. 2014;29(1):223-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23775829/>
1480. De Laet C, Kanis J, Ode9n A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2005;16(11):1330-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15928804/>
1481. Cumming R, Cummings S, Nevitt M, Scott J, Ensrud K, Vogt T, et al. Calcium intake and fracture risk: results from the study of osteoporotic fractures. Am J Epidemiol. 1997;145(10):926-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9149664/>
1482. Ensrud K, Duong T, Cauley J, Heaney R, Wolf R, Harris E, et al. Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Ann Intern Med. 2000;132(5):345-53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10691584/>
1483. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2011;CD000333
1484. Kemmler W, Haberle L, von Stengel S. Effects of exercise on fracture reduction in older adults: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2013;24:1937-50
1485. Linhares D, Borba-Pinheiro C, Castro J, Santos A, Santos L, Cordeiro L, et al. Effects of Multicomponent Exercise Training on the Health of Older Women with Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(21): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36361073/>
1486. Tian L, Lu HJ, Lin L, Hu Y. Effects of aerobic exercise on cancer-related fatigue: a meta-analysis of randomized controlled trials. Support Care Cancer. 2015
1487. Teleni L, Chan RJ, Chan A, Isenring EA, Vela I, Inder W, et al. Exercise improves quality of life in ADT-treated prostate cancer: systematic review of RCTs. Endocr Relat Cancer. 2015
1488. Dieli-Conwright CM, Orozco BZ. Exercise after breast cancer treatment: current perspectives. Breast Cancer (Dove Med Press). 2015;7:353-62
1489. Loughney L, West MA, Kemp GJ, Grocott MP, Jack S. Exercise intervention in people with cancer undergoing adjuvant cancer treatment following surgery: A systematic review. Eur J Surg Oncol. 2015
1490. Groeneveldt L, Mein G, Garrod R, Jewell AP, Van Someren K, Stephens R, et al. A mixed exercise training programme is feasible and safe and may improve quality of life and muscle strength in multiple myeloma survivors. BMC Cancer. 2013;13:31
1491. Fornusek C, Kilbreath S. Exercise for improving bone health in women treated for stages I-III breast cancer: a systematic review and meta-analyses. J Cancer Surviv. 2017;11(5):525-541. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28639157/>

1492. Saarto T, Sievonen H, Kellokumpu-Lehtinen P, Nikander R, Vehmanen L, Huovinen R, et al. Effect of supervised and home exercise training on bone mineral density among breast cancer patients: A 12-month randomised controlled trial. *Osteoporos Int*. 2012;23(5):1601-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21892676/>
1493. Thomas G, Cartmel B, Harrigan M, Fiellin M, Capozza S, Zhou Y, et al. The effect of exercise on body composition and bone mineral density in breast cancer survivors taking aromatase inhibitors. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(2):346-351. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28026901/>
1494. de Paulo T, Winters-Stone K, Viezel J, Rossi F, Simões R, Tosello G, et al. Effects of resistance plus aerobic training on body composition and metabolic markers in older breast cancer survivors undergoing aromatase inhibitor therapy. *Exp Gerontol*. 2018;111:210-217. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30077574/>
1495. Peppone L, Ling M, Huston A, Reid M, Janelins M, Puzas J, et al. The effects of high-dose calcitriol and individualized exercise on bone metabolism in breast cancer survivors on hormonal therapy: a phase II feasibility trial. *Support Care Cancer*. 2018;26(8):2675-2683. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29470705/>
1496. James E, Leveille S, Hausdorff J, Barton B, Cote S, Karabulut M, et al. Coordination Impairments Are Associated With Falling Among Older Adults. *Exp Aging Res*. 2017;43(5):430-439. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29072539/>
1497. Kemmler W, Engelke K, von Stengel S. Long-Term Exercise and Bone Mineral Density Changes in Postmenopausal Women-Are There Periods of Reduced Effectiveness?. *J Bone Miner Res*. 2015
1498. Liu C, Kuang X, Li K, Guo X, Deng Q, Li D. Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on osteoporosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct*. 2020;11(12):10817-10827. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33237064/>
1499. Gupta D, Vashi PG, Trukova K, Lis CG, Lammersfeld CA. Prevalence of serum vitamin D deficiency and insufficiency in cancer: Review of the epidemiological literature. *Exp Ther Med*. 2011;2:181-193
1500. Maier GS, Horas K, Kurth AA, Lazovic D, Seeger JB, Maus U. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Patients with Bone Metastases and Multiple Myeloma. *Anticancer Res*. 2015;35:6281-5
1501. Bischoff-Ferrari H, Freystetter G, Vellas B, Dawson-Hughes B, Kressig R, Kanis J, et al. Effects of vitamin D, omega-3 fatty acids, and a simple home strength exercise program on fall prevention: the DO-HEALTH randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2022;115(5):1311-1321. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35136915/>
1502. Dawson-Hughes B, Dallal G, Krall E, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1990;323(13):878-83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2203964/>
1503. Reid I, Ames R, Evans M, Gamble G, Sharpe S. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med*. 1995;98(4):331-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7709944/>
1504. Yang C, Shi X, Xia H, Yang X, Liu H, Pan D, et al. The Evidence and Controversy Between Dietary Calcium Intake and Calcium Supplementation and the Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Randomized Controlled Trials. *J Am Coll Nutr*. 2020;39(4):352-370. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31625814/>

1505. Inoue-Choi M, Greenlee H, Oppeneer SJ, Robien K. The association between postdiagnosis dietary supplement use and total mortality differs by diet quality among older female cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23:865-75
1506. Deghan Manshadi S, Ishiguro L, Sohn KJ, Medline A, Renlund R, Croxford R, et al. Folic acid supplementation promotes mammary tumor progression in a rat model. *PLoS One.* 2014;9:e84635
1507. Eisen A, Somerfield M, Accordini M, Blanchette P, Clemons M, Dhesy-Thind S, et al. Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: ASCO-OH (CCO) Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2022;40(7):787-800. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35041467/>
1508. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Version 44, AWMF Registernummer: 032-045OL. 2021 (abgerufen am: 01.09.2024); URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>
1509. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Smith J, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:4875-82
1510. Lester JE, Dodwell D, Purohit OP, Gutcher SA, Ellis SP, Thorpe R, et al. Prevention of anastrozole-induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14:6336-42
1511. Van Poznak C, Hannon RA, Mackey JR, Campone M, Apffelstaedt JP, Clack G, et al. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risedronate: the SABRE trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:967-75
1512. Sestak I, Singh S, Cuzick J, Blake GM, Patel R, Gossiel F, et al. Changes in bone mineral density at 3 years in postmenopausal women receiving anastrozole and risedronate in the IBIS-II bone substudy: an international, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1460-8
1513. Wilson C, Bell R, Hinsley S, Marshall H, Brown J, Cameron D, et al. Adjuvant zoledronic acid reduces fractures in breast cancer patients; an AZURE (BIG 01/04) study. *Eur J Cancer.* 2018;94:70-78. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29544162/>
1514. Livi L, Scotti V, Desideri I, Saieva C, Cecchini S, Francolini G, et al. Phase 2 placebo-controlled, single-blind trial to evaluate the impact of oral ibandronate on bone mineral density in osteopenic breast cancer patients receiving adjuvant aromatase inhibitors: 5-year results of the single-centre BONADIUV trial. *Eur J Cancer.* 2019;108:100-110. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30648627/>
1515. Santa-Maria C, Bardia A, Blackford A, Snyder C, Connolly R, Fetting J, et al. A phase II study evaluating the efficacy of zoledronic acid in prevention of aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms: the ZAP trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;171(1):121-129. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29752687/>
1516. Sestak I, Blake G, Patel R, Coleman R, Cuzick J, Eastell R. Comparison of risedronate versus placebo in preventing anastrozole-induced bone loss in women at high risk of developing breast cancer with osteopenia. *Bone.* 2019;124:83-88. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31028957/>
1517. Monda V, Lupoli G, Messina G, Peluso R, Panico A, Villano I, et al. Improvement of Bone Physiology and Life Quality Due to Association of Risedronate and Anastrozole. *Front Pharmacol.* 2017;8:632. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28955236/>

1518. Waqas K, Lima Ferreira J, Tsourdi E, Body J, Hadji P, Zillikens M. Updated guidance on the management of cancer treatment-induced bone loss (CTIBL) in pre- and postmenopausal women with early-stage breast cancer. *J Bone Oncol.* 2021;28:100355. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33948427/>
1519. Bouxsein M, Eastell R, Lui L, Wu L, de Papp A, Grauer A, et al. Change in Bone Density and Reduction in Fracture Risk: A Meta-Regression of Published Trials. *J Bone Miner Res.* 2019;34(4):632-642. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30674078/>
1520. Pineda-Moncused M, Garcia-Giralt N, Diez-Perez A, Servitja S, Tusquets I, Prieto-Alhambra D, et al. Increased Fracture Risk in Women Treated With Aromatase Inhibitors Versus Tamoxifen: Beneficial Effect of Bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* 2020;35(2):291-297. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31596961/>
1521. Coleman R, Hall A, Albanell J, Hanby A, Bell R, Cameron D, et al. Effect of MAF amplification on treatment outcomes with adjuvant zoledronic acid in early breast cancer: a secondary analysis of the international, open-label, randomised, controlled, phase 3 AZURE (BIG 01/04) trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1543-1552. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29037984/>
1522. Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, Senra MD, Wroclawski ML, Fonseca FL, et al. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012;15:36-44
1523. James N, Sydes M, Clarke N, Mason M, Dearnaley D, Spears M, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10024):1163-77. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26719232/>
1524. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361:756-65
1525. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009;361:745-55
1526. Smith MR, Saad F, Egerdie B, Szwedowski M, Tammela TL, Ke C, et al. Effects of denosumab on bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol.* 2009;182:2670-5
1527. Hadji P, Aapro M, Body J, Gnani M, Brandi M, Reginster J, et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *J Bone Oncol.* 2017;7:1-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28413771/>
1528. Gnani M, Pfeiler G, Dubsky PC, Hubalek M, Greil R, Jakesz R, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;386:433-43
1529. Bone H, Wagman R, Brandi M, Brown J, Chapurlat R, Cummings S, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(7):513-523. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28546097/>
1530. Nakatsukasa K, Koyama H, Ouchi Y, Sakaguchi K, Fujita Y, Matsuda T, et al. Effects of denosumab on bone mineral density in Japanese women with osteoporosis treated with

- aromatase inhibitors for breast cancer. *J Bone Miner Metab.* 2019;37(2):301-306. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29520506/>
1531. Nakatsukasa K, Koyama H, Ouchi Y, Sakaguchi K, Fujita Y, Matsuda T, et al. Effect of denosumab administration on low bone mineral density (T-score -10 to -25) in postmenopausal Japanese women receiving adjuvant aromatase inhibitors for non-metastatic breast cancer. *J Bone Miner Metab.* 2018;36(6):716-722. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29116414/>
 1532. Nakamura Y, Soma T, Izumi K, Sakai Y, Ushijima H, Kudo S, et al. Screening of chronic radiation proctitis and colorectal cancer using periodic total colonoscopy after external beam radiation therapy for prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2021;51:1298-1302
 1533. Cheng YK, Qin QY, Huang XY, Lan P, Wang L, Gao X, et al. Effect of interval between preoperative radiotherapy and surgery on clinical outcome and radiation proctitis in rectal cancer from FOWARC trial. *Cancer Med.* 2020;9:912-919
 1534. Complications of Radiation Oncology. *Principles of Gynecologic Oncology Surgery.* 2018;318
 1535. Mallick S, Madan R, Julka PK, Rath GK. Radiation Induced Cystitis and Proctitis - Prediction, Assessment and Management. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16:5589-94
 1536. Nakamura K, Konishi K, Komatsu T, Ishiba R. Quality of life after external beam radiotherapy for localized prostate cancer: Comparison with other modalities. *Int J Urol.* 2019;26:950-954
 1537. Garg AK, Mai WY, McGary JE, Grant WH, Butler EB, Teh BS. Radiation proctopathy in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:1294-305
 1538. Jackson A, Marks LB, Bentzen SM, Eisbruch A, Yorke ED, Ten Haken RK, et al. The lessons of QUANTEC: recommendations for reporting and gathering data on dose-volume dependencies of treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:S155-60
 1539. Wortel RC, Incrocci L, Pos FJ, van der Heide UA, Lebesque JV, Aluwini S, et al. Late Side Effects After Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy Compared to 3D-Conformal Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results From 2 Prospective Cohorts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95:680-9
 1540. Borghetti P, Spiazzi L, Cozzaglio C, Pedretti S, Caraffini B, Triggiani L, et al. Postoperative radiotherapy for prostate cancer: the sooner the better and potential to reduce toxicity even further. *Radiol Med.* 2018;123:63-70
 1541. Lawrie TA, Green JT, Beresford M, Wedlake L, Burden S, Davidson SE, et al. Interventions to reduce acute and late adverse gastrointestinal effects of pelvic radiotherapy for primary pelvic cancers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1:Cd012529
 1542. Mansha MA, Sadaf T, Waheed A, Munawar A, Rashid A, Chaudry SJ. Long-Term Toxicity and Efficacy of Intensity-Modulated Radiation Therapy in Cervical Cancers: Experience of a Cancer Hospital in Pakistan. *JCO Glob Oncol.* 2020;6:1639-1646
 1543. Ferini G, Pergolizzi S. A Ten-year-long Update on Radiation Proctitis Among Prostate Cancer Patients Treated With Curative External Beam Radiotherapy. *In Vivo.* 2021;35:1379-1391
 1544. Kouloulis VE, Kouvaris JR, Pissakas G, Kokakis JD, Antypas C, Mallas E, et al. A phase II randomized study of topical intrarectal administration of amifostine for the prevention of acute radiation-induced rectal toxicity. *Strahlenther Onkol.* 2004;180:557-62
 1545. Simone NL, Menard C, Soule BP, Albert PS, Guion P, Smith S, et al. Intrarectal amifostine during external beam radiation therapy for prostate cancer produces significant improvements in Quality of Life measured by EPIC score. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:90-5

1546. Singh AK, Menard C, Guion P, Simone NL, Smith S, Crouse NS, et al. Intrarectal amifostine suspension may protect against acute proctitis during radiation therapy for prostate cancer: a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:1008-13
1547. Koukourakis MI, Kyrgias G, Panteliadou M, Papadopoulou A, Tsiarkatsi M, Papachristou E, et al. Dose escalation of amifostine for radioprotection during pelvic accelerated radiotherapy. *Am J Clin Oncol.* 2013;36:338-43
1548. Ben-Josef E, Han S, Tobi M, Shaw LM, Bonner HS, Vargas BJ, et al. A pilot study of topical intrarectal application of amifostine for prevention of late radiation rectal injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;53:1160-4
1549. Kouloulis VE, Kouvaris JR, Pissakas G, Mallas E, Antypas C, Kokakis JD, et al. Phase II multicenter randomized study of amifostine for prevention of acute radiation rectal toxicity: topical intrarectal versus subcutaneous application. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62:486-93
1550. Montana GS, Anscher MS, Mansbach CM, Daly N, Delannes M, Carke-Pearson D, et al. Topical application of WR-2721 to prevent radiation-induced proctosigmoiditis A phase I/II trial. *Cancer.* 1992;69:2826-30
1551. Myerson R, Zobeiri I, Birnbaum E, Dietz D, Fleshman J, Kodner I, et al. Early results from a phase I/II radiation dose-escalation study with concurrent amifostine and infusional 5-fluorouracil chemotherapy for preoperative treatment of unresectable or locally recurrent rectal carcinoma. *Semin Oncol.* 2002;29:29-33
1552. Kouloulis V, Kouvaris J, Kokakis J, Kostakopoulos A, Mallas E, Metafa A, et al. Impact on cytoprotective efficacy of intermediate interval between amifostine administration and radiotherapy: a retrospective analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(4):1148-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15234050/>
1553. Koukourakis MI, Kyrias G, Kakolyris S, Kouroussis C, Frangiadaki C, Giatromanolaki A, et al. Subcutaneous administration of amifostine during fractionated radiotherapy: a randomized phase II study. *J Clin Oncol.* 2000;18:2226-33
1554. Kouvaris J, Kouloulis V, Malas E, Antypas C, Kokakis J, Michopoulos S, et al. Amifostine as radioprotective agent for the rectal mucosa during irradiation of pelvic tumors A phase II randomized study using various toxicity scales and rectosigmoidoscopy. *Strahlenther Onkol.* 2003;179:167-74
1555. Freund U, Scholmerich J, Siems H, Kluge F, Schafer HE, Wannenmacher M. [Unwanted side-effects in using mesalazine (5-aminosalicylic acid) during radiotherapy]. *Strahlenther Onkol.* 1987;163:678-80
1556. Sanguineti G, Franzone P, Marcenaro M, Foppiano F, Vitale V. Sucralfate versus mesalazine versus hydrocortisone in the prevention of acute radiation proctitis during conformal radiotherapy for prostate carcinoma A randomized study. *Strahlenther Onkol.* 2003;179:464-70
1557. Kilic D, Egehan I, Ozenirler S, Dursun A. Double-blinded, randomized, placebo-controlled study to evaluate the effectiveness of sulphasalazine in preventing acute gastrointestinal complications due to radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2000;57:125-9
1558. Martenson JA, Hyland G, Moertel CG, Mailliard JA, O'Fallon JR, Collins RT, et al. Olsalazine is contraindicated during pelvic radiation therapy: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;35:299-303

1559. Kilic D, Ozenirler S, Egehan I, Dursun A. Sulfasalazine decreases acute gastrointestinal complications due to pelvic radiotherapy. *Ann Pharmacother.* 2001;35(7-8):806-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11485124/>
1560. Martenson J, Bollinger J, Sloan J, Novotny P, Urias R, Michalak J, et al. Sucralfate in the prevention of treatment-induced diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy: A North Central Cancer Treatment Group phase III double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2000;18(6):1239-45. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10715293/>
1561. Jahraus CD, Bettenhausen D, Malik U, Sellitti M, St Clair WH. Prevention of acute radiation-induced proctosigmoiditis by balsalazide: a randomized, double-blind, placebo controlled trial in prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:1483-7
1562. Hille A, Schmidberger H, Hermann RM, Christiansen H, Saile B, Pradier O, et al. A phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of misoprostol rectal suppositories to prevent acute radiation proctitis in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:1488-93
1563. Khan AM, Birk JW, Anderson JC, Georgsson M, Park TL, Smith CJ, et al. A prospective randomized placebo-controlled double-blinded pilot study of misoprostol rectal suppositories in the prevention of acute and chronic radiation proctitis symptoms in prostate cancer patients. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1961-6
1564. Kertesz T, Herrmann MK, Zapf A, Christiansen H, Hermann RM, Pradier O, et al. Effect of a prostaglandin--given rectally for prevention of radiation-induced acute proctitis--on late rectal toxicity Results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Strahlenther Onkol.* 2009;185:596-602
1565. O'Brien PC, Franklin CI, Dear KB, Hamilton CC, Poulsen M, Joseph DJ, et al. A phase III double-blind randomised study of rectal sucralfate suspension in the prevention of acute radiation proctitis. *Radiother Oncol.* 1997;45:117-23
1566. Henriksson R, Franzen L, Littbrand B. Effects of sucralfate on acute and late bowel discomfort following radiotherapy of pelvic cancer. *J Clin Oncol.* 1992;10:969-75
1567. Kneebone A, Mameghan H, Bolin T, Berry M, Turner S, Kearsley J, et al. Effect of oral sucralfate on late rectal injury associated with radiotherapy for prostate cancer: A double-blind, randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60:1088-97
1568. Saei S, Sahebnaasagh A, Ghasemi A, Akbari J, Alipour A, Lashkardoost H, et al. Efficacy of sucralfate ointment in the prevention of acute proctitis in cancer patients: A randomized controlled clinical trial. *Caspian J Intern Med.* 2020;11:410-418
1569. Henriksson R, Franzen L, Littbrand B. Prevention and therapy of radiation-induced bowel discomfort. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1992;191:7-11
1570. Henriksson R, Franzen L, Littbrand B. Prevention of irradiation-induced bowel discomfort by sucralfate: a double-blind, placebo-controlled study when treating localized pelvic cancer. *Am J Med.* 1991;91:151s-157s
1571. Henriksson R, Areve4rn M, Franzen L, Persson H, Stendahl U. Beneficial effects of sucralfate in radiation induced diarrhea An open randomized study in gynecological cancer patients. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1990;11:299-302
1572. Fuccio L, Guido A, Laterza L, Eusebi LH, Busutti L, Bunkheila F, et al. Randomised clinical trial: preventive treatment with topical rectal beclomethasone dipropionate reduces post-radiation risk of bleeding in patients irradiated for prostate cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:628-37

1573. Maggio A, Magli A, Rancati T, Fiorino C, Valvo F, Fellin G, et al. Daily sodium butyrate enema for the prevention of radiation proctitis in prostate cancer patients undergoing radical radiation therapy: results of a multicenter randomized placebo-controlled dose-finding phase 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89:518-24
1574. Qin SB, Gao XS, Li HZ, Liu CX, Hou DL, Nian WD, et al. Intra-rectal use of epinephrine in radiotherapy of prostate cancer. *Cancer Manag Res*. 2019;11:4847-4854
1575. Sahebnasagh A, Ghasemi A, Akbari J, Alipour A, Lashkardoost H, Ala S, et al. Prevention of acute radiation-induced Proctitis by Aloe vera: a prospective randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial in Pelvic Cancer patients. *BMC Complement Med Ther*. 2020;20:146
1576. Chopra S, Krishnatry R, Dora T, Kannan S, Thomas B, Sonawone S, et al. Predictors of late bowel toxicity using three different methods of contouring in patients undergoing post-operative radiation for cervical cancer. *Br J Radiol*. 2015;88(1055):20150054. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26394195/>
1577. Dosimetric comparison between intensity modulated radiotherapy and three dimensional conformal radiotherapy planning in patients with locally advanced cervical carcinoma. 2016;14:189
1578. Viani G, Viana B, Martin J, Rossi B, Zuliani G, Stefano E. Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. *Cancer*. 2016;122(13):2004-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27028170/>
1579. D'Agostino G, Mancosu P, Di Brina L, Franzese C, Pasini L, Iftode C, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Intermediate-risk Prostate Cancer With VMAT and Real-time Electromagnetic Tracking: A Phase II Study. *Am J Clin Oncol*. 2020;43(9):628-635. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32889832/>
1580. Rastogi M, Nanda S, Gandhi A, Dalela D, Khurana R, Mishra S, et al. Pelvic bone anatomy vs implanted gold seed marker registration for image-guided intensity modulated radiotherapy for prostate carcinoma: Comparative analysis of inter-fraction motion and toxicities. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2017;29(4):185-190. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29129577/>
1581. Te Velde B, Westhuyzen J, Awad N, Wood M, Shakespeare T. Late toxicities of prostate cancer radiotherapy with and without hydrogel SpaceAOR insertion. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2019;63(6):836-841. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31520465/>
1582. Prada P, Gonzalez H, Mene9ndez C, Llanaez A, Ferne1ndez J, Santamarta E, et al. Transperineal injection of hyaluronic acid in the anterior perirectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer patients. *Brachytherapy*. 2009;8(2):210-217. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19213607/>
1583. Hamstra D, Mariados N, Sylvester J, Shah D, Karsh L, Hudes R, et al. Continued Benefit to Rectal Separation for Prostate Radiation Therapy: Final Results of a Phase III Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;97(5):976-985. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28209443/>
1584. Mfcller A, Mischinger J, Klotz T, Gagel B, Habl G, Hatiboglu G, et al. Interdisciplinary consensus statement on indication and application of a hydrogel spacer for prostate radiotherapy based on experience in more than 250 patients. *Radiol Oncol*. 2016;50(3):329-36. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27679550/>
1585. Kim A, Karotki A, Presutti J, Gonzales G, Wong S, Chu W. The effect of prone and supine treatment positions for the pre-operative treatment of rectal cancer on organ-at-risk sparing

- and setup reproducibility using volumetric modulated arc therapy. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):180. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29202879/>
1586. Yang Y, Cai S, Zhao T, Peng Q, Qian J, Tian Y. Effect of prone and supine treatment positions for postoperative treatment of rectal cancer on target dose coverage and small bowel sparing using intensity-modulated radiation therapy. *Transl Cancer Res*. 2020;9(2):491-499. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35117393/>
 1587. Siddiqui F, Shi C, Papanikolaou N, Fuss M. Image-guidance protocol comparison: supine and prone set-up accuracy for pelvic radiation therapy. *Acta Oncol*. 2008;47(7):1344-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18663650/>
 1588. Kf3szf3 R, Varga L, Fodor E, Kahe1n Z, Cserhe1ti A, Hideghe9ty K, et al. Prone Positioning on a Belly Board Decreases Rectal and Bowel Doses in Pelvic Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) for Prostate Cancer. *Pathol Oncol Res*. 2019;25(3):995-1002. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29882196/>
 1589. Frf8seth T, Strickert T, Solli K, Salvesen d8, Frykholm G, Reidunsdatter R. A randomized study of the effect of patient positioning on setup reproducibility and dose distribution to organs at risk in radiotherapy of rectal cancer patients. *Radiat Oncol*. 2015;10:217. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26508131/>
 1590. Wiesendanger-Wittmer E, Sijtsema N, Muijs C, Beukema J. Systematic review of the role of a belly board device in radiotherapy delivery in patients with pelvic malignancies. *Radiother Oncol*. 2012;102(3):325-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22364650/>
 1591. Gonzalez V, Hullett C, Burt L, Rassiah-Szegedi P, Sarkar V, Tward J, et al. Impact of prone versus supine positioning on small bowel dose with pelvic intensity modulated radiation therapy. *Adv Radiat Oncol*. 2017;2(2):235-243. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28740937/>
 1592. Mullaney L, O'Shea E, Dunne M, Finn M, Thirion P, Cleary L, et al. A randomized trial comparing bladder volume consistency during fractionated prostate radiation therapy. *Pract Radiat Oncol*. 2014;4(5):e203-e212. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25194106/>
 1593. Chitapanarux I, Chitapanarux T, Traisathit P, Kudumpee S, Tharavichitkul E, Lorvidhaya V. Randomized controlled trial of live lactobacillus acidophilus plus bifidobacterium bifidum in prophylaxis of diarrhea during radiotherapy in cervical cancer patients. *Radiat Oncol*. 2010;5:31
 1594. Linn YH, Thu KK, Win NHH. Effect of Probiotics for the Prevention of Acute Radiation-Induced Diarrhoea Among Cervical Cancer Patients: a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2019;11:638-647
 1595. Nascimento M, Aguilar-Nascimento JE, Caporossi C, Castro-Barcellos HM, Motta RT. Efficacy of synbiotics to reduce acute radiation proctitis symptoms and improve quality of life: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90:289-95
 1596. Nascimento M, Caporossi C, Eduardo Aguilar-Nascimento J, Michelon Castro-Barcellos H, Teixeira Motta R, Reis Lima S. Efficacy of Synbiotics to Reduce Symptoms and Rectal Inflammatory Response in Acute Radiation Proctitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Trial. *Nutr Cancer*. 2020;72:602-609
 1597. Sasidharan BK, Ramadass B, Viswanathan PN, Samuel P, Gowri M, Pugazhendhi S, et al. A phase 2 randomized controlled trial of oral resistant starch supplements in the prevention of acute radiation proctitis in patients treated for cervical cancer. *J Cancer Res Ther*. 2019;15:1383-1391

1598. Saadipoor A, Razzaghdoust A, Simforoosh N, Mahdavi A, Bakhshandeh M, Moghadam M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial of nanocurcumin in prostate cancer patients undergoing radiotherapy. *Phytother Res.* 2019;33:370-378
1599. A pilot clinical trial of radioprotective effects of curcumin supplementation in patients with prostate cancer. 2013;5:320
1600. Ahmad I, Forman J, Sarkar F, Hillman G, Heath E, Vaishampayan U, et al. Soy isoflavones in conjunction with radiation therapy in patients with prostate cancer. *Nutr Cancer.* 2010;62(7):996-1000. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20924975/>
1601. Steady diet as prophylaxis of acute diarrhea in preoperative pelvic radiotherapy of rectal adenocarcinoma. 2012;17:S111
1602. Dale PS, Tamhankar CP, George D, Daftary GV. Co-medication with hydrolytic enzymes in radiation therapy of uterine cervix: evidence of the reduction of acute side effects. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2001;47 Suppl:S29-34
1603. Vernia P, Fracasso PL, Casale V, Villotti G, Marcheggiano A, Stigliano V, et al. Topical butyrate for acute radiation proctitis: randomised, crossover trial. *Lancet.* 2000;356:1232-5
1604. Hille A, Herrmann MK, Kertesz T, Christiansen H, Hermann RM, Pradier O, et al. Sodium butyrate enemas in the treatment of acute radiation-induced proctitis in patients with prostate cancer and the impact on late proctitis A prospective evaluation. *Strahlenther Onkol.* 2008;184:686-92
1605. Sahebnaasagh A, Ghasemi A, Akbari J, Alipour A, Lashkardoost H, Ala S, et al. Successful Treatment of Acute Radiation Proctitis with Aloe Vera: A Preliminary Randomized Controlled Clinical Trial. *J Altern Complement Med.* 2017;23:858-865
1606. Wang L, Zhang ZZ, Tu XH, Zou ZD, Liu JH, Wang Y. Safety and efficacy of Qingre Buyi Decoction in the treatment of acute radiation proctitis: a prospective, randomized and controlled trial. *Chin J Integr Med.* 2009;15:272-8
1607. Andreyev HJ, Muls AC, Norton C, Ralph C, Watson L, Shaw C, et al. Guidance: The practical management of the gastrointestinal symptoms of pelvic radiation disease. *Frontline Gastroenterol.* 2015;6:53-72
1608. Goldner G, Potter R, Kranz A, Bluhm A, Dorr W. Healing of late endoscopic changes in the rectum between 12 and 65 months after external beam radiotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2011;187:202-5
1609. Cavcic J, Turcic J, Martinac P, Jelincic Z, Zupancic B, Panijan-Pezerovic R, et al. Metronidazole in the treatment of chronic radiation proctitis: clinical trial. *Croat Med J.* 2000;41:314-8
1610. Sahakitrunguang C, Pati Wongpaisarn A, Kanjanasilp P, Malakorn S, Atittharnsakul P. A randomized controlled trial comparing colonic irrigation and oral antibiotics administration versus 4% formalin application for treatment of hemorrhagic radiation proctitis. *Dis Colon Rectum.* 2012;55:1053-8
1611. Pui WC, Chieng TH, Siow SL, Nik Abdullah NA, Sagap I. A Randomized Controlled Trial of Novel Treatment for Hemorrhagic Radiation Proctitis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020;21:2927-2934
1612. Kochhar R, Patel F, Dhar A, Sharma SC, Ayyagari S, Aggarwal R, et al. Radiation-induced proctosigmoiditis Prospective, randomized, double-blind controlled trial of oral sulfasalazine plus rectal steroids versus rectal sucralfate. *Dig Dis Sci.* 1991;36:103-7

1613. Chruscielewska-Kiliszek MR, Regula J, Polkowski M, Rupinski M, Kraszewska E, Pachlewski J, et al. Sucralfate or placebo following argon plasma coagulation for chronic radiation proctitis: a randomized double blind trial. *Colorectal Dis.* 2013;15:e48-55
1614. Nelamangala Ramakrishnaiah VP, Javali TD, Dharanipragada K, Reddy KS, Krishnamachari S. Formalin dab, the effective way of treating haemorrhagic radiation proctitis: a randomized trial from a tertiary care hospital in South India. *Colorectal Dis.* 2012;14:876-82
1615. Wu C, Guan L, Yao L, Huang J. Mesalazine suppository for the treatment of refractory ulcerative chronic radiation proctitis. *Exp Ther Med.* 2018;16:2319-2324
1616. Seo EH, Kim TO, Kim TG, Joo HR, Park J, Park SH, et al. The efficacy of the combination therapy with oral and topical mesalazine for patients with the first episode of radiation proctitis. *Dig Dis Sci.* 2011;56:2672-7
1617. Clavo B, Ceballos D, Gutierrez D, Rovira G, Suarez G, Lopez L, et al. Long-term control of refractory hemorrhagic radiation proctitis with ozone therapy. *J Pain Symptom Manage.* 2013;46:106-12
1618. Rectites radiques: efficacite comparee de deux types de corticoefdes administres localement. 1992;21:91
1619. Pinto A, Fidalgo P, Cravo M, Midoes J, Chaves P, Rosa J, et al. Short chain fatty acids are effective in short-term treatment of chronic radiation proctitis: randomized, double-blind, controlled trial. *Dis Colon Rectum.* 1999;42:788-95; discussion 795-6
1620. Talley NA, Chen F, King D, Jones M, Talley NJ. Short-chain fatty acids in the treatment of radiation proctitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot trial. *Dis Colon Rectum.* 1997;40:1046-50
1621. al-Sabbagh R, Sinicrope FA, Sellin JH, Shen Y, Rouben L. Evaluation of short-chain fatty acid enemas: treatment of radiation proctitis. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:1814-6
1622. Chautems RC, Delgadillo X, Rubbia-Brandt L, Deleaval JP, Marti MC, Roche B. Formaldehyde application for haemorrhagic radiation-induced proctitis: a clinical and histological study. *Colorectal Dis.* 2003;5:24-8
1623. de Parades V, Etienney I, Bauer P, Bourguignon J, Meary N, Mory B, et al. Formalin application in the treatment of chronic radiation-induced hemorrhagic proctitis--an effective but not risk-free procedure: a prospective study of 33 patients. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:1535-41
1624. Yeoh E, Tam W, Schoeman M, Moore J, Thomas M, Botten R, et al. Argon plasma coagulation therapy versus topical formalin for intractable rectal bleeding and anorectal dysfunction after radiation therapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87:954-9
1625. Furtado FS, Furtado GB, Oliveira AT, Oliveira FAA, Pinho CS, Sampaio JPA, et al. Endorectal formalin instillation or argon plasma coagulation for hemorrhagic radiation proctopathy therapy: a prospective and randomized clinical trial. *Gastrointest Endosc.* 2021;93:1393-1400
1626. Clarke RE, Tenorio LM, Hussey JR, Toklu AS, Cone DL, Hinojosa JG, et al. Hyperbaric oxygen treatment of chronic refractory radiation proctitis: a randomized and controlled double-blind crossover trial with long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:134-143
1627. Glover M, Smerdon GR, Andreyev HJ, Benton BE, Bothma P, Firth O, et al. Hyperbaric oxygen for patients with chronic bowel dysfunction after pelvic radiotherapy (HOT2): a randomised, double-blind, sham-controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:224-233

1628. Alpuim Costa D, Amaro CE, Nunes A, Cardoso JS, Daniel PM, Rosa I, et al. Hyperbaric oxygen therapy as a complementary treatment for radiation proctitis: Useless or useful? - A literature review. *World J Gastroenterol*. 2021;27:4413-4428
1629. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med*. 2017;47:24-32
1630. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson NB, Smee R, Milross C. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:Cd005005
1631. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2020;126:4423-4431
1632. Ehrenpreis ED, Jani A, Levitsky J, Ahn J, Hong J. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of retinol palmitate (vitamin A) for symptomatic chronic radiation proctopathy. *Dis Colon Rectum*. 2005;48:1-8
1633. Kennedy M, Bruninga K, Mutlu EA, Losurdo J, Choudhary S, Keshavarzian A. Successful and sustained treatment of chronic radiation proctitis with antioxidant vitamins E and C. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1080-4
1634. Gothard L, Cornes P, Brooker S, Earl J, Glees J, Hall E, et al. Phase II study of vitamin E and pentoxifylline in patients with late side effects of pelvic radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2005;75:334-41
1635. Venkitaraman R, Price A, Coffey J, Norman AR, James FV, Huddart RA, et al. Pentoxifylline to treat radiation proctitis: a small and inconclusive randomised trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008;20:288-92
1636. Zhong QH, Liu ZZ, Yuan ZX, Ma TH, Huang XY, Wang HM, et al. Efficacy and complications of argon plasma coagulation for hemorrhagic chronic radiation proctitis. *World J Gastroenterol*. 2019;25:1618-1627
1637. Montes de Oca Megedas E, Morera Pe9rez M, Noa Pedroso G, Pif1 ol Jime9nez F, Armenteros Torres M. Short and long term response to argon plasma therapy for hemorrhagic radiation proctitis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019;111(11):852-857. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31595754/>
1638. Sultania S, Sarkar R, Das K, Dhali GK. Argon plasma coagulation is an effective treatment for chronic radiation proctitis in gynaecological malignancy: an observational study. *Colorectal Dis*. 2019;21:465-471
1639. Weiner J, Schwartz D, Martinez M, Safdieh J, Aytaman A, Schreiber D. Long-term results on the efficacy of argon plasma coagulation for patients with chronic radiation proctitis after conventionally fractionated, dose-escalated radiation therapy for prostate cancer. *Pract Radiat Oncol*. 2017;7:e35-e42
1640. Dees J, Meijssen MA, Kuipers EJ. Argon plasma coagulation for radiation proctitis. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 2006;175-8
1641. Siow SL, Mahendran HA, Seo CJ. Complication and remission rates after endoscopic argon plasma coagulation in the treatment of haemorrhagic radiation proctitis. *Int J Colorectal Dis*. 2017;32:131-134
1642. Sato Y, Takayama T, Sagawa T, Hirakawa M, Ohnuma H, Miyanishi K, et al. Argon plasma coagulation treatment of hemorrhagic radiation proctopathy: the optimal settings for application and long-term outcome. *Gastrointest Endosc*. 2011;73:543-9

1643. Alfadhli AA, Alazmi WM, Ponich T, Howard JM, Prokopiw I, Alaqeel A, et al. Efficacy of argon plasma coagulation compared to topical formalin application for chronic radiation proctopathy. *Can J Gastroenterol*. 2008;22:129-32
1644. Alvaro-Villegas JC, Sobrino-Cossedo S, Tenorio-Te9llez LC, de la Mora-Levy JG, Herne1 ndez-Guerrero A, Alonso-Le1 rraga JO, et al. Argon plasma coagulation and hyperbaric oxygen therapy in chronic radiation proctopathy, effectiveness and impact on tissue toxicity. *Rev Esp Enferm Dig*. 2011;103:576-81
1645. Zhou C, Adler DC, Becker L, Chen Y, Tsai TH, Figueiredo M, et al. Effective treatment of chronic radiation proctitis using radiofrequency ablation. *Therap Adv Gastroenterol*. 2009;2:149-156
1646. Nikfarjam M, Faulx A, Laughinghouse M, Marks JM. Feasibility of radiofrequency ablation for the treatment of chronic radiation proctitis. *Surg Innov*. 2010;17:92-4
1647. Rustagi T, Corbett F, Mashimo H. Treatment of chronic radiation proctopathy with radiofrequency ablation (with video). *Gastrointest Endosc*. 2015;81(2):428-36. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24973172/>
1648. Kantsevov SV, Cruz-Correa MR, Vaughn CA, Jagannath SB, Pasricha PJ, Kalloo AN. Endoscopic cryotherapy for the treatment of bleeding mucosal vascular lesions of the GI tract: a pilot study. *Gastrointest Endosc*. 2003;57:403-6
1649. Hou JK, Abudayyeh S, Shaib Y. Treatment of chronic radiation proctitis with cryoablation. *Gastrointest Endosc*. 2011;73:383-9
1650. Dhaliwal A, Saghir SM, Mashiana HS, Braseth A, Dhindsa BS, Ramai D, et al. Endoscopic cryotherapy: Indications, techniques, and outcomes involving the gastrointestinal tract. *World J Gastrointest Endosc*. 2022;14:17-28
1651. Lenz L, Tafarel J, Correia L, Bonilha D, Santos M, Rodrigues R, et al. Comparative study of bipolar eletrocoagulation versus argon plasma coagulation for rectal bleeding due to chronic radiation coloproctopathy. *Endoscopy*. 2011;43:697-701
1652. Jensen DM, Machicado GA, Cheng S, Jensen ME, Jutabha R. A randomized prospective study of endoscopic bipolar electrocoagulation and heater probe treatment of chronic rectal bleeding from radiation telangiectasia. *Gastrointest Endosc*. 1997;45:20-5
1653. Anseline PF, Lavery IC, Fazio VW, Jagelman DG, Weakley FL. Radiation injury of the rectum: evaluation of surgical treatment. *Ann Surg*. 1981;194:716-24
1654. Ayerdi J, Moinuddeen K, Loving A, Wiseman J, Deshmukh N. Diverting loop colostomy for the treatment of refractory gastrointestinal bleeding secondary to radiation proctitis. *Mil Med*. 2001;166:1091-3
1655. Jao SW, Beart RW, Gunderson LL. Surgical treatment of radiation injuries of the colon and rectum. *Am J Surg*. 1986;151:272-7
1656. Lucarotti ME, Mountford RA, Bartolo DC. Surgical management of intestinal radiation injury. *Dis Colon Rectum*. 1991;34:865-9
1657. Pricolo VE, Shellito PC. Surgery for radiation injury to the large intestine Variables influencing outcome. *Dis Colon Rectum*. 1994;37:675-84
1658. Huang X, Zhong Q, Wang H, Zhao J, Kuang Y, Guan Q, et al. Diverting colostomy is an effective procedure for ulcerative chronic radiation proctitis patients after pelvic malignancy radiation. *BMC Surg*. 2020;20:267
1659. Chronic Radiation Proctitis: A Challenging and Enigmatic Problem. 2021;41:159

1660. Sarin A, Safar B. Management of radiation proctitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42:913-25
1661. Turina M, Mulhall AM, Mahid SS, Yashar C, Galandiuk S. Frequency and surgical management of chronic complications related to pelvic radiation. *Arch Surg*. 2008;143:46-52; discussion 52
1662. McCrone LF, Neary PM, Larkin J, McCormick P, Mehigan B. The surgical management of radiation proctopathy. *Int J Colorectal Dis*. 2017;32:1099-1108
1663. Baughan CA, Canney PA, Buchanan RB, Pickering RM. A randomized trial to assess the efficacy of 5-aminosalicylic acid for the prevention of radiation enteritis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1993;5:19-24
1664. Resbeut M, Marteau P, Cowen D, Richaud P, Bourdin S, Dubois JB, et al. A randomized double blind placebo controlled multicenter study of mesalazine for the prevention of acute radiation enteritis. *Radiother Oncol*. 1997;44:59-63
1665. Miller R, Petereit D, Sloan J, Liu H, Martenson J, Bearden J, et al. N08C9 (Alliance): A Phase 3 Randomized Study of Sulfasalazine Versus Placebo in the Prevention of Acute Diarrhea in Patients Receiving Pelvic Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95(4):1168-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27354129/>
1666. Athanassiou H, Antonadou D, Coliarakis N, Kouveli A, Synodinou M, Paraskevaidis M, et al. Protective effect of amifostine during fractionated radiotherapy in patients with pelvic carcinomas: results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56:1154-60
1667. Katsanos KH, Briasoulis E, Tsekeris P, Batistatou A, Bai M, Tolis C, et al. Randomized phase II exploratory study of prophylactic amifostine in cancer patients who receive radical radiotherapy to the pelvis. *J Exp Clin Cancer Res*. 2010;29:68
1668. Liu T, Liu Y, He S, Zhang Z, Kligerman MM. Use of radiation with or without WR-2721 in advanced rectal cancer. *Cancer*. 1992;69:2820-5
1669. Chary S, Thomson DH. A clinical trial evaluating cholestyramine to prevent diarrhea in patients maintained on low-fat diets during pelvic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1984;10:1885-90
1670. Kozelsky TF, Meyers GE, Sloan JA, Shanahan TG, Dick SJ, Moore RL, et al. Phase III double-blind study of glutamine versus placebo for the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2003;21:1669-74
1671. Vidal-Casariago A, Calleja-Fernandez A, de Urbina-Gonzalez JJ, Cano-Rodriguez I, Cordido F, Ballesteros-Pomar MD. Efficacy of glutamine in the prevention of acute radiation enteritis: a randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38:205-13
1672. Zachariah B, Gwede CK, James J, Ajani J, Chin LJ, Donath D, et al. Octreotide acetate in prevention of chemoradiation-induced diarrhea in anorectal cancer: randomized RTOG trial 0315. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:547-56
1673. Delia P, Sansotta G, Donato V, Frosina P, Messina G, De Renzis C, et al. Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea. *World J Gastroenterol*. 2007;13:912-5
1674. Giralt J, Regadera JP, Verges R, Romero J, de la Fuente I, Biete A, et al. Effects of probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 in prevention of radiation-induced diarrhea: results from multicenter, randomized, placebo-controlled nutritional trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:1213-9

1675. Salminen E, Elomaa I, Minkkinen J, Vapaatalo H, Salminen S. Preservation of intestinal integrity during radiotherapy using live *Lactobacillus acidophilus* cultures. *Clin Radiol*. 1988;39:435-7
1676. Urbancsek H, Kazar T, Mezes I, Neumann K. Results of a double-blind, randomized study to evaluate the efficacy and safety of *Antibiophilus* in patients with radiation-induced diarrhoea. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:391-6
1677. Picf3-Monllor J, Mingot-Ascencao J. Search and Selection of Probiotics That Improve Mucositis Symptoms in Oncologic Patients A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(10): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31581434/>
1678. Liu M, Li S, Shu Y, Zhan H. Probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178870. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28575095/>
1679. P112 effects of probiotic in prevention of radiation-induced diarrhea. 2009;2:72
1680. Jian Y, Zhang D, Liu M, Wang Y, Xu Z. The Impact of Gut Microbiota on Radiation-Induced Enteritis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:586392. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34395308/>
1681. Rosli D, Shahar S, Manaf Z, Lau H, Yusof N, Haron M, et al. Randomized Controlled Trial on the Effect of Partially Hydrolyzed Guar Gum Supplementation on Diarrhea Frequency and Gut Microbiome Count Among Pelvic Radiation Patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2021;45(2):277-286. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32740950/>
1682. Garcia-Peris P, Velasco C, Hernandez M, Lozano M, Paron L, de la Cuerda C, et al. Effect of inulin and fructo-oligosaccharide on the prevention of acute radiation enteritis in patients with gynecological cancer and impact on quality-of-life: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(2):170-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26603881/>
1683. Demers M, Dagnault A, Desjardins J. A randomized double-blind controlled trial: impact of probiotics on diarrhea in patients treated with pelvic radiation. *Clin Nutr*. 2014;33(5):761-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24200199/>
1684. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol*. 2008;9:105-16
1685. Cetin E, Ozturk AS, Orhun H, Ulger S. Role of triamcinolone in radiation enteritis management. *World J Gastroenterol*. 2014;20:4341-4
1686. Hombrink J, Frohlich D, Glatzel M, Krauss A, Thiel HJ, Meier J, et al. [Prevention of radiation-induced diarrhea by smectite Results of a double-blind randomized, placebo-controlled multicenter study]. *Strahlenther Onkol*. 2000;176:173-9
1687. Hovdenak N, Sf8rbye H, Dahl O. Sucralfate does not ameliorate acute radiation proctitis: randomised study and meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2005;17(6):485-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16149294/>
1688. Wedlake L, Shaw C, McNair H, Lalji A, Mohammed K, Klopper T, et al. Randomized controlled trial of dietary fiber for the prevention of radiation-induced gastrointestinal toxicity during pelvic radiotherapy. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(3):849-857. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28679552/>

1689. White K, Henson C, Hann M, Eden M, Burden S, Lal S, et al. Randomised clinical trial of a gastrointestinal care bundle to reduce symptoms in patients with pelvic cancer undergoing chemoradiotherapy. *BMJ Open Gastroenterol*. 2020;7(1): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32771983/>
1690. Yeoh EK, Horowitz M, Russo A, Muecke T, Robb T, Chatterton BE. Gastrointestinal function in chronic radiation enteritis--effects of loperamide-N-oxide. *Gut*. 1993;34:476-82
1691. Akdc4. Drug Safety Mail 2016-19- Loperamid. 2016
1692. Yavuz MN, Yavuz AA, Aydin F, Can G, Kavgaci H. The efficacy of octreotide in the therapy of acute radiation-induced diarrhea: a randomized controlled study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2002;54:195-202
1693. Cao D, Xu H, Xu M, Qian X, Yin Z, Ge W. Therapeutic role of glutamine in management of radiation enteritis: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2017;8(18):30595-30605. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28427169/>
1694. Dalsania R, Shah K, Stotsky-Himelfarb E, Hoffe S, Willingham F. Management of Long-Term Toxicity From Pelvic Radiation Therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2021;41:1-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33793314/>
1695. Lefevre JH, Amiot A, Joly F, Bretagnol F, Panis Y. Risk of recurrence after surgery for chronic radiation enteritis. *Br J Surg*. 2011;98:1792-7
1696. Regimbeau JM, Panis Y, Gouzi JL, Fagniez PL. Operative and long term results after surgery for chronic radiation enteritis. *Am J Surg*. 2001;182:237-42
1697. Zhang L, Gong JF, Dong JN, Zhu WM, Li N, Li JS. Effectiveness of a clinical pathway for inpatients undergoing ileal/ileocecal resection for chronic radiation enteritis with intestinal obstruction. *Am Surg*. 2015;81:252-8
1698. Sharp L, Finnila K, Johansson H, Abrahamsson M, Hatschek T, Bergenmar M. No differences between Calendula cream and aqueous cream in the prevention of acute radiation skin reactions--results from a randomised blinded trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2013;17:429-35
1699. Behroozian T, Milton L, Shear N, McKenzie E, Razvi Y, Karam I, et al. Radiation dermatitis assessment tools used in breast cancer: A systematic review of measurement properties. *Support Care Cancer*. 2021;29(5):2265-2278. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33205325/>
1700. Roy I, Fortin A, Larochelle M. The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study. *Radiother Oncol*. 2001;58:333-9
1701. Westbury C, Hines F, Hawkes E, Ashley S, Brada M. Advice on hair and scalp care during cranial radiotherapy: a prospective randomized trial. *Radiother Oncol*. 2000;54:109-16
1702. Burch SE, Parker SA, Vann AM, Arazie JC. Measurement of 6-MV X-ray surface dose when topical agents are applied prior to external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38:447-51
1703. Theberge V, Harel F, Dagnault A. Use of axillary deodorant and effect on acute skin toxicity during radiotherapy for breast cancer: a prospective randomized noninferiority trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75:1048-52
1704. Graham PH, Graham JL. Use of deodorants during adjuvant breast radiotherapy: a survey of compliance with standard advice, impact on patients and a literature review on safety. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2009;53:569-73

1705. Watson LC, Gies D, Thompson E, Thomas B. Randomized control trial: evaluating aluminum-based antiperspirant use, axilla skin toxicity, and reported quality of life in women receiving external beam radiotherapy for treatment of Stage 0, I, and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:e29-34
1706. Hemati S, Asnaashari O, Sarvizadeh M, Motlagh BN, Akbari M, Tajvidi M, et al. Topical silver sulfadiazine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *Support Care Cancer.* 2012;20:1613-8
1707. Alliance Pharma (Ireland) Ltd. Fachinformation Flammazinee Creme, 10 mg Sulfadiazin-Silber. 2019; URL: <https://www.fachinfo.de/static/lib/pdfjs/web/viewer.html?file=/fi/pdf/005730/flammazine-creme>
1708. Pommier P, Gomez F, Sunyach MP, D'Hombres A, Carrie C, Montbarbon X. Phase III randomized trial of Calendula officinalis compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:1447-53
1709. Siddiquee S, McGee M, Vincent A, Giles E, Clothier R, Carruthers S, et al. Efficacy of topical Calendula officinalis on prevalence of radiation-induced dermatitis: A randomised controlled trial. *Australas J Dermatol.* 2021;62(1):e35-e40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965030/>
1710. Simf5es F, Santos V, Silva R, Silva R. Effectiveness of skin protectors and calendula officinalis for prevention and treatment of radiodermatitis: an integrative review. *Rev Bras Enferm.* 2020;73(suppl 5):e20190815. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33084806/>
1711. Hausen B, Brinkmann J, Dohn W. Lexikon der Kontaktallergene. Lexikon der Kontaktallergene. 2012;6
1712. Bostrom A, Lindman H, Swartling C, Berne B, Bergh J. Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis: results from a double-blind, randomized study. *Radiother Oncol.* 2001;59:257-65
1713. Miller RC, Schwartz DJ, Sloan JA, Griffin PC, Deming RL, Anders JC, et al. Mometasone furoate effect on acute skin toxicity in breast cancer patients receiving radiotherapy: a phase III double-blind, randomized trial from the North Central Cancer Treatment Group N06C4. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:1460-6
1714. Neben-Wittich MA, Atherton PJ, Schwartz DJ, Sloan JA, Griffin PC, Deming RL, et al. Comparison of provider-assessed and patient-reported outcome measures of acute skin toxicity during a Phase III trial of mometasone cream versus placebo during breast radiotherapy: the North Central Cancer Treatment Group (N06C4). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:397-402
1715. Omidvari S, Saboori H, Mohammadianpanah M, Mosalaei A, Ahmadloo N, Mosleh-Shirazi MA, et al. Topical betamethasone for prevention of radiation dermatitis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007;73:209
1716. Schmuth M, Wimmer MA, Hofer S, Sztankay A, Weinlich G, Linder DM, et al. Topical corticosteroid therapy for acute radiation dermatitis: a prospective, randomized, double-blind study. *Br J Dermatol.* 2002;146:983-91
1717. Shukla PN, Gairola M, Mohanti BK, Rath GK. Prophylactic beclomethasone spray to the skin during postoperative radiotherapy of carcinoma breast: a prospective randomized study. *Indian J Cancer.* 2006;43:180-4
1718. Sio T, Atherton P, Birkhead B, Schwartz D, Sloan J, Seisler D, et al. Repeated measures analyses of dermatitis symptom evolution in breast cancer patients receiving radiotherapy in

- a phase 3 randomized trial of mometasone furoate vs placebo (N06C4 [alliance]). Support Care Cancer. 2016;24(9):3847-55. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27075674/>
1719. Liao Y, Feng G, Dai T, Long F, Tang J, Pu Y, et al. Randomized, self-controlled, prospective assessment of the efficacy of mometasone furoate local application in reducing acute radiation dermatitis in patients with head and neck squamous cell carcinomas. Medicine (Baltimore). 2019;98(52):e18230. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31876704/>
1720. Ho A, Olm-Shipman M, Zhang Z, Siu C, Wilgucki M, Phung A, et al. A Randomized Trial of Mometasone Furoate 01% to Reduce High-Grade Acute Radiation Dermatitis in Breast Cancer Patients Receiving Postmastectomy Radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;101(2):325-333. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29726361/>
1721. Ulf E, Maroti M, Serup J, Nilsson M, Falkmer U. Prophylactic treatment with a potent corticosteroid cream ameliorates radiodermatitis, independent of radiation schedule: A randomized double blinded study. Radiother Oncol. 2017;122(1):50-53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27913066/>
1722. Menon A, Prem S, Kumari R. Topical Betamethasone Valerate As a Prophylactic Agent to Prevent Acute Radiation Dermatitis in Head and Neck Malignancies: A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021;109(1):151-160. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32853709/>
1723. Meghrajani C, Co H, Arcillas J, Maaflo C, Cupino N. A randomized, double-blind trial on the use of 1% hydrocortisone cream for the prevention of acute radiation dermatitis. Expert Rev Clin Pharmacol. 2016;9(3):483-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26619355/>
1724. Yokota T, Zenda S, Ota I, Yamazaki T, Yamaguchi T, Ogawa T, et al. Phase 3 Randomized Trial of Topical Steroid Versus Placebo for Prevention of Radiation Dermatitis in Patients With Head and Neck Cancer Receiving Chemoradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021;111(3):794-803. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34102298/>
1725. Robijns J, Censabella S, Claes S, Pannekoeke L, Busse9 L, Colson D, et al. Biophysical skin measurements to evaluate the effectiveness of photobiomodulation therapy in the prevention of acute radiation dermatitis in breast cancer patients. Support Care Cancer. 2019;27(4):1245-1254. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30270415/>
1726. Robijns J, Censabella S, Claes S, Pannekoeke L, Busse9 L, Colson D, et al. Prevention of acute radiodermatitis by photobiomodulation: A randomized, placebo-controlled trial in breast cancer patients (TRANSDERMIS trial). Lasers Surg Med. 2018;: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29427390/>
1727. Robijns J, Lodewijckx J, Puts S, Vanmechelen S, Van Bever L, Claes S, et al. Photobiomodulation therapy for the prevention of acute radiation dermatitis in breast cancer patients undergoing hypofractionated whole-breast irradiation (LABRA trial). Lasers Surg Med. 2022;54(3):374-383. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34481420/>
1728. Robijns J, Lodewijckx J, Claes S, Van Bever L, Pannekoeke L, Censabella S, et al. Photobiomodulation therapy for the prevention of acute radiation dermatitis in head and neck cancer patients (DERMISHEAD trial). Radiother Oncol. 2021;158:268-275. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33711412/>
1729. Schmeel L, Koch D, Stumpf S, Leitzen C, Simon B, Schfcller H, et al. Prophylactically applied Hydrofilm polyurethane film dressings reduce radiation dermatitis in adjuvant radiation therapy of breast cancer patients. Acta Oncol. 2018;57(7):908-915. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29463159/>

1730. Mf8ller P, Olling K, Berg M, Habe6k I, Haislund B, Iversen A, et al. Breast cancer patients report reduced sensitivity and pain using a barrier film during radiotherapy - A Danish intra-patient randomized multicentre study. *Tech Innov Patient Support Radiat Oncol*. 2018;7:20-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32095578/>
1731. Herst P, Bennett N, Sutherland A, Peszynski R, Paterson D, Jasperse M. Prophylactic use of Mepitel Film prevents radiation-induced moist desquamation in an intra-patient randomised controlled clinical trial of 78 breast cancer patients. *Radiother Oncol*. 2014;110(1):137-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24486117/>
1732. Schmeel L, Koch D, Schmeel F, Bfccheler B, Leitzen C, Mahlmann B, et al. Hydrofilm Polyurethane Films Reduce Radiation Dermatitis Severity in Hypofractionated Whole-Breast Irradiation: An Objective, Intra-Patient Randomized Dual-Center Assessment. *Polymers (Basel)*. 2019;11(12): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31888185/>
1733. Graham P, Browne L, Capp A, Fox C, Graham J, Hollis J, et al. Randomized, paired comparison of No-Sting Barrier Film versus sorbolene cream (10% glycerine) skin care during postmastectomy irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58:241-6
1734. Graham P, Plant N, Graham J, Browne L, Borg M, Capp A, et al. A paired, double-blind, randomized comparison of a moisturizing durable barrier cream to 10% glycerine cream in the prophylactic management of postmastectomy irradiation skin care: trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) 0401. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86(1):45-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23414763/>
1735. Chan R, Blades R, Jones L, Downer T, Peet S, Button E, et al. A single-blind, randomised controlled trial of StrataXRTae - A silicone-based film-forming gel dressing for prophylaxis and management of radiation dermatitis in patients with head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2019;139:72-78. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31445838/>
1736. Rades D, Narvaez C, Splettstf6dfer L, Df6mer C, Setter C, Idel C, et al. A randomized trial (RAREST-01) comparing Mepitelae Film and standard care for prevention of radiation dermatitis in patients irradiated for locally advanced squamous cell carcinoma of the head-and-neck (SCCHN). *Radiother Oncol*. 2019;139:79-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31431372/>
1737. Yan J, Yuan L, Wang J, Li S, Yao M, Wang K, et al. Mepitel Film is superior to Biafine cream in managing acute radiation-induced skin reactions in head and neck cancer patients: a randomised intra-patient controlled clinical trial. *J Med Radiat Sci*. 2020;67(3):208-216. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32475079/>
1738. Niazi TM, Vuong T, Azoulay L, Marijnen C, Bujko K, Nasr E, et al. Silver clear nylon dressing is effective in preventing radiation-induced dermatitis in patients with lower gastrointestinal cancer: results from a phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84:e305-10
1739. Vuong T, Franco E, Lehnert S, Lambert C, Portelance L, Nasr E, et al. Silver leaf nylon dressing to prevent radiation dermatitis in patients undergoing chemotherapy and external beam radiotherapy to the perineum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59:809-14
1740. Schreck U, Paulsen F, Bamberg M, Budach W. Intraindividual comparison of two different skin care conceptions in patients undergoing radiotherapy of the head-and-neck region Creme or powder?. *Strahlenther Onkol*. 2002;178:321-9
1741. Hoopfer D, Holloway C, Gabos Z, Alidrisi M, Chafe S, Krause B, et al. Three-Arm Randomized Phase III Trial: Quality Aloe and Placebo Cream Versus Powder as Skin Treatment During Breast Cancer Radiation Therapy. *Clin Breast Cancer*. 2015;15(3):181-90.e1-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25619686/>

1742. Liguori V, Guillemin C, Pesce GF, Mirimanoff RO, Bernier J. Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol.* 1997;42:155-61
1743. Pinnix C, Perkins GH, Strom EA, Tereffe W, Woodward W, Oh JL, et al. Topical hyaluronic acid vs standard of care for the prevention of radiation dermatitis after adjuvant radiotherapy for breast cancer: single-blind randomized phase III clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:1089-94
1744. Rahimi A, Mohamad O, Albuquerque K, Kim D, Chen D, Thomas K, et al. Novel hyaluronan formulation for preventing acute skin reactions in breast during radiotherapy: a randomized clinical trial. *Support Care Cancer.* 2020;28(3):1481-1489. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31273506/>
1745. Abbas H, Bensadoun RJ. Trolamine emulsion for the prevention of radiation dermatitis in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Support Care Cancer.* 2012;20:185-90
1746. Falkowski S, Trouillas P, Duroux JL, Bonnetblanc JM, Clavere P. Radiodermatitis prevention with sucalfate in breast cancer: fundamental and clinical studies. *Support Care Cancer.* 2011;19:57-65
1747. Fisher J, Scott C, Stevens R, Marconi B, Champion L, Freedman GM, et al. Randomized phase III study comparing Best Supportive Care to Biafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 97-13. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:1307-10
1748. Haddad P, Amouzgar-Hashemi F, Samsami S, Chinichian S, Oghabian MA. Aloe vera for prevention of radiation-induced dermatitis: a self-controlled clinical trial. *Curr Oncol.* 2013;20:e345-8
1749. Heggie S, Bryant GP, Tripcony L, Keller J, Rose P, Glendenning M, et al. A Phase III study on the efficacy of topical aloe vera gel on irradiated breast tissue. *Cancer Nurs.* 2002;25:442-51
1750. Kirova YM, Fromantin I, De Rycke Y, Fourquet A, Morvan E, Padiglione S, et al. Can we decrease the skin reaction in breast cancer patients using hyaluronic acid during radiation therapy? Results of phase III randomised trial. *Radiother Oncol.* 2011;100:205-9
1751. Lievens Y, Haustermans K, Van den Weyngaert D, Van den Bogaert W, Scalliet P, Hutsebaut L, et al. Does sucalfate reduce the acute side-effects in head and neck cancer treated with radiotherapy? A double-blind randomized trial. *Radiother Oncol.* 1998;47:149-53
1752. Maiche A, Isokangas OP, Grohn P. Skin protection by sucalfate cream during electron beam therapy. *Acta Oncol.* 1994;33:201-3
1753. Olivotto IA, Kim-Sing C, Bajdik CD, Trevisan CH, Ludgate CM, Weir LM, et al. Effect of acetylsalicylic acid on radiation and cosmetic results after conservative surgery for early breast cancer: a randomized trial. *Radiother Oncol.* 1996;41:1-6
1754. Olsen DL, Raub W, Bradley C, Johnson M, Macias JL, Love V, et al. The effect of aloe vera gel/mild soap versus mild soap alone in preventing skin reactions in patients undergoing radiation therapy. *Oncol Nurs Forum.* 2001;28:543-7
1755. Szumacher E, Wighton A, Franssen E, Chow E, Tsao M, Ackerman I, et al. Phase II study assessing the effectiveness of Biafine cream as a prophylactic agent for radiation-induced acute skin toxicity to the breast in women undergoing radiotherapy with concomitant CMF chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:81-6

1756. Wells M, Macmillan M, Raab G, MacBride S, Bell N, MacKinnon K, et al. Does aqueous or sucralfate cream affect the severity of erythematous radiation skin reactions? A randomised controlled trial. *Radiother Oncol.* 2004;73:153-62
1757. Williams MS, Burk M, Loprinzi CL, Hill M, Schomberg PJ, Nearhood K, et al. Phase III double-blind evaluation of an aloe vera gel as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;36:345-9
1758. Meneases A, Reis P, Guerra E, Canto G, Ferreira E. Use of trolamine to prevent and treat acute radiation dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2018;26:e2929. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29742271/>
1759. Tungkasamit T, Chakrabandhu S, Samakgarn V, Kunawongkrit N, Jirawatwarakul N, Chumachote A, et al. Reduction in severity of radiation-induced dermatitis in head and neck cancer patients treated with topical aloe vera gel: A randomized multicenter double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Oncol Nurs.* 2022;59:102164. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35767935/>
1760. Evensen J, Bjordal K, Jacobsen A, Lf8kkevik E, Tausj8 J. Effects of Na-sucrose octasulfate on skin and mucosa reactions during radiotherapy of head and neck cancers--a randomized prospective study. *Acta Oncol.* 2001;40(6):751-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11765071/>
1761. Becker-Schiebe M, Mengs U, Schaefer M, Bulitta M, Hoffmann W. Topical use of a silymarin-based preparation to prevent radiodermatitis : results of a prospective study in breast cancer patients. *Strahlenther Onkol.* 2011;187:485-91
1762. Leonardi MC, Gariboldi S, Ivaldi GB, Ferrari A, Serafini F, Didier F, et al. A double-blind, randomised, vehicle-controlled clinical study to evaluate the efficacy of MAS065D in limiting the effects of radiation on the skin: interim analysis. *Eur J Dermatol.* 2008;18:317-21
1763. Lokkevik E, Skovlund E, Reitan JB, Hannisdal E, Tanum G. Skin treatment with bepanthen cream versus no cream during radiotherapy--a randomized controlled trial. *Acta Oncol.* 1996;35:1021-6
1764. Miko Enomoto T, Johnson T, Peterson N, Homer L, Walts D, Johnson N. Combination glutathione and anthocyanins as an alternative for skin care during external-beam radiation. *Am J Surg.* 2005;189:627-30; discussion 630-1
1765. Pardo Masferrer J, Murcia Mejia M, Vidal Fernandez M, Alvarado Astudillo A, Hernandez Armenteros ML, Macias Hernandez V, et al. Prophylaxis with a cream containing urea reduces the incidence and severity of radio-induced dermatitis. *Clin Transl Oncol.* 2010;12:43-8
1766. Primavera G, Carrera M, Berardesca E, Pinnaro P, Messina M, Arcangeli G. A double-blind, vehicle-controlled clinical study to evaluate the efficacy of MAS065D (XClair), a hyaluronic acid-based formulation, in the management of radiation-induced dermatitis. *Cutan Ocul Toxicol.* 2006;25:165-71
1767. Rizza L, D'Agostino A, Girlando A, Puglia C. Evaluation of the effect of topical agents on radiation-induced skin disease by reflectance spectrophotometry. *J Pharm Pharmacol.* 2010;62:779-85
1768. Roper B, Kaisig D, Auer F, Mergen E, Molls M. Theta-Cream versus Bepanthol lotion in breast cancer patients under radiotherapy A new prophylactic agent in skin care?. *Strahlenther Onkol.* 2004;180:315-22
1769. Geara F, Eid T, Zouain N, Thebian R, Andraos T, Chehab C, et al. Randomized, Prospective, Open-label Phase III Trial Comparing Mebo Ointment With Biafine Cream for the Management

- of Acute Dermatitis During Radiotherapy for Breast Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2018;41(12):1257-1262. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29889137/>
1770. Ryan Wolf J, Gewandter J, Bautista J, Heckler C, Strasser J, Dyk P, et al. Utility of topical agents for radiation dermatitis and pain: a randomized clinical trial. *Support Care Cancer*. 2020;28(7):3303-3311. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31758326/>
 1771. Aygenc E, Celikkanat S, Kaymakci M, Aksaray F, Ozdem C. Prophylactic effect of pentoxifylline on radiotherapy complications: a clinical study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:351-6
 1772. Gujral MS, Patnaik PM, Kaul R, Parikh HK, Conradt C, Tamhankar CP, et al. Efficacy of hydrolytic enzymes in preventing radiation therapy-induced side effects in patients with head and neck cancers. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2001;47 Suppl:S23-8
 1773. Martin T, Uhder K, Kurek R, Roeddiger S, Schneider L, Vogt HG, et al. Does prophylactic treatment with proteolytic enzymes reduce acute toxicity of adjuvant pelvic irradiation? Results of a double-blind randomized trial. *Radiother Oncol*. 2002;65:17-22
 1774. Di Franco R, Calvanese M, Murino P, Manzo R, Guida C, Di Gennaro D, et al. Skin toxicity from external beam radiation therapy in breast cancer patients: protective effects of Resveratrol, Lycopene, Vitamin C and anthocianin (Ixor(R)). *Radiat Oncol*. 2012;7:12
 1775. Imai T, Matsuura K, Asada Y, Sagai S, Katagiri K, Ishida E, et al. Effect of HMB/Arg/Gln on the prevention of radiation dermatitis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44:422-7
 1776. Dion M, Hussey D, Doornbos J, Vigliotti A, Wen B, Anderson B. Preliminary results of a pilot study of pentoxifylline in the treatment of late radiation soft tissue necrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;19(2):401-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2394619/>
 1777. Diggelmann KV, Zytkevich AE, Tuaine JM, Bennett NC, Kelly LE, Herst PM. Mepilex Lite dressings for the management of radiation-induced erythema: a systematic inpatient controlled clinical trial. *Br J Radiol*. 2010;83:971-8
 1778. Jensen JM, Gau T, Schultze J, Lemnitz G, Folster-Holst R, May T, et al. Treatment of acute radiodermatitis with an oil-in-water emulsion following radiation therapy for breast cancer: a controlled, randomized trial. *Strahlenther Onkol*. 2011;187:378-84
 1779. Macmillan MS, Wells M, MacBride S, Raab GM, Munro A, MacDougall H. Randomized comparison of dry dressings versus hydrogel in management of radiation-induced moist desquamation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68:864-72
 1780. Mak SS, Molassiotis A, Wan WM, Lee IY, Chan ES. The effects of hydrocolloid dressing and gentian violet on radiation-induced moist desquamation wound healing. *Cancer Nurs*. 2000;23:220-9
 1781. Mak SS, Zee CY, Molassiotis A, Chan SJ, Leung SF, Mo KF, et al. A comparison of wound treatments in nasopharyngeal cancer patients receiving radiation therapy. *Cancer Nurs*. 2005;28:436-45
 1782. Deutsche Gesellschaft für Phlebologie u. Lymphologie. Diagnostik und Therapie des Ulcus cruris venosum. AWMF Nr. 037/009 (in dberarbeitung). 2008; URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/037-009.html>
 1783. Delaney G, Fisher R, Hook C, Barton M. Sucralfate cream in the management of moist desquamation during radiotherapy. *Australas Radiol*. 1997;41:270-5
 1784. Moolenaar M, Poorter RL, van der Toorn PP, Lenderink AW, Poortmans P, Egberts AC. The effect of honey compared to conventional treatment on healing of radiotherapy-induced skin toxicity in breast cancer patients. *Acta Oncol*. 2006;45:623-4

1785. Vavassiss P, Gelinas M, Chabot Tr J, Nguyen-Tan PF. Phase 2 study of silver leaf dressing for treatment of radiation-induced dermatitis in patients receiving radiotherapy to the head and neck. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;37:124-9
1786. Niedner R. [Local therapy of the poorly healing wound]. *Med Monatsschr Pharm*. 1990;13:340-8
1787. Niedner R, Schopf E. Inhibition of wound healing by antiseptics. *Br J Dermatol*. 1986;115 Suppl 31:41-4
1788. Enwemeka CS, Parker JC, Dowdy DS, Harkness EE, Sanford LE, Woodruff LD. The efficacy of low-power lasers in tissue repair and pain control: a meta-analysis study. *Photomed Laser Surg*. 2004;22:323-9
1789. Posten W, Wrone DA, Dover JS, Arndt KA, Silapunt S, Alam M. Low-level laser therapy for wound healing: mechanism and efficacy. *Dermatol Surg*. 2005;31:334-40
1790. Schindl A, Schindl M, Pernerstorfer-Schon H, Schindl L. Low-intensity laser therapy: a review. *J Investig Med*. 2000;48:312-26
1791. Sobanko JF, Alster TS. Efficacy of low-level laser therapy for chronic cutaneous ulceration in humans: a review and discussion. *Dermatol Surg*. 2008;34:991-1000
1792. Pereira I, Firmino R, Meira H, Vasconcelos B, Noronha V, Santos V. Osteoradionecrosis prevalence and associated factors: A ten years retrospective study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018;23(6):e633-e638. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30341256/>
1793. Shaw R, Butterworth C, Silcocks P, Tesfaye B, Bickerstaff M, Jackson R, et al. HOPON (Hyperbaric Oxygen for the Prevention of Osteoradionecrosis): A Randomized Controlled Trial of Hyperbaric Oxygen to Prevent Osteoradionecrosis of the Irradiated Mandible After Dentoalveolar Surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;104(3):530-539. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30851351/>
1794. Aarup-Kristensen S, Hansen C, Forner L, Brink C, Eriksen J, Johansen J. Osteoradionecrosis of the mandible after radiotherapy for head and neck cancer: risk factors and dose-volume correlations. *Acta Oncol*. 2019;58(10):1373-1377. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31364903/>
1795. Willaert R, Nevens D, Laenen A, Batstone M, Politis C, Nuyts S. Does intensity-modulated radiation therapy lower the risk of osteoradionecrosis of the jaw? A long-term comparative analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019;48(11):1387-1393. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31230773/>
1796. Huang Y, Liu S, Muo C, Tsai C, Chang C. The association between dental therapy timelines and osteoradionecrosis: a nationwide population-based cohort study. *Clin Oral Investig*. 2020;24(1):455-463. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111283/>
1797. Renda L, Tsai T, Huang J, Ito R, Hsieh W, Kao H, et al. A nomogram to predict osteoradionecrosis in oral cancer after marginal mandibulectomy and radiotherapy. *Laryngoscope*. 2020;130(1):101-107. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30786034/>
1798. Infizierte Osteoradionekrose (IORN) der Kiefer. Registernummer 007 - 046. 2018; URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/007-046.html>
1799. Holler U, Hoecht S, Wudel E, Hinkelbein W. [Osteoradionecrosis after radiotherapy for gynecologic tumors]. *Strahlenther Onkol*. 2001;177:291-5
1800. Schmitt J, Abolmaali ND, Holler U, Schiemann M, Obert K, Jacobi V, et al. MR imaging characteristics of osteoradionecrosis of the pelvis after radiation therapy on gynecological tumors. *Rofo*. 2002;174:76-81

1801. Meixel A, Hauswald H, Delorme S, Jobke B. From radiation osteitis to osteoradionecrosis: incidence and MR morphology of radiation-induced sacral pathologies following pelvic radiotherapy. *Eur Radiol.* 2018;28(8):3550-3559. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29476220/>
1802. Mohamed A, He R, Ding Y, Wang J, Fahim J, Elgohari B, et al. Quantitative Dynamic Contrast-Enhanced MRI Identifies Radiation-Induced Vascular Damage in Patients With Advanced Osteoradionecrosis: Results of a Prospective Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;108(5):1319-1328. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32712257/>
1803. Razavian N, Laucis A, Sun Y, Spratt D, Owen D, Schonewolf C, et al. Radiation-Induced Insufficiency Fractures After Pelvic Irradiation for Gynecologic Malignancies: A Systematic Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2020;108(3):620-634. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32442476/>
1804. Jf8rgensen J, Bondeven P, Iversen L, Laurberg S, Pedersen B. Pelvic insufficiency fractures frequently occur following preoperative chemo-radiotherapy for rectal cancer - a nationwide MRI study. *Colorectal Dis.* 2018;20(10):873-880. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29673038/>
1805. Kang Y, Chao T, Wang T, Hu Y. Increased risk of pelvic fracture after radiotherapy in rectal cancer survivors: A propensity matched study. *Cancer Med.* 2019;8(8):3639-3647. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31104362/>
1806. Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983;41:283-8
1807. Epstein JB, Wong FL, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: clinical experience and a proposal for classification. *J Oral Maxillofac Surg.* 1987;45:104-10
1808. Lyons A, Osher J, Warner E, Kumar R, Brennan PA. Osteoradionecrosis--a review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;52:392-5
1809. Shaw R, Tesfaye B, Bickerstaff M, Silcocks P, Butterworth C. Refining the definition of mandibular osteoradionecrosis in clinical trials: The cancer research UK HOPON trial (Hyperbaric Oxygen for the Prevention of Osteoradionecrosis). *Oral Oncol.* 2017;64:73-77. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28024727/>
1810. Chrcanovic B, Reher P, Sousa A, Harris M. Osteoradionecrosis of the jaws--a current overview--Part 2: dental management and therapeutic options for treatment. *Oral Maxillofac Surg.* 2010;14(2):81-95. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20145963/>
1811. Cheriex K, Nijhuis T, Mureau M. Osteoradionecrosis of the jaws: a review of conservative and surgical treatment options. *J Reconstr Microsurg.* 2013;29(2):69-75. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23258622/>
1812. Bonan PR, Lopes MA, Pires FR, Almeida OP. Dental management of low socioeconomic level patients before radiotherapy of the head and neck with special emphasis on the prevention of osteoradionecrosis. *Braz Dent J.* 2006;17:336-42
1813. Ben-David MA, Diamante M, Radawski JD, Vineberg KA, Stroup C, Murdoch-Kinch CA, et al. Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: likely contributions of both dental care and improved dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:396-402
1814. Chang DT, Sadow PR, Morris CG, Hollander R, Scarborough L, Amdur RJ, et al. Do pre-irradiation dental extractions reduce the risk of osteoradionecrosis of the mandible?. *Head Neck.* 2007;29:528-36

1815. Katsura K, Sasai K, Sato K, Saito M, Hoshina H, Hayashi T. Relationship between oral health status and development of osteoradionecrosis of the mandible: a retrospective longitudinal study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105:731-8
1816. Koga DH, Salvajoli JV, Alves FA. Dental extractions and radiotherapy in head and neck oncology: review of the literature. *Oral Dis.* 2008;14:40-4
1817. Sennhenn-Kirchner S, Freund F, Grundmann S, Martin A, Borg-von Zepelin M, Christiansen H, et al. Dental therapy before and after radiotherapy--an evaluation on patients with head and neck malignancies. *Clin Oral Investig.* 2009;13:157-64
1818. Lieshout HF, Bots CP. The effect of radiotherapy on dental hard tissue--a systematic review. *Clin Oral Investig.* 2014;18:17-24
1819. Niewald M, Mang K, Barbie O, Fleckenstein J, Holtmann H, Spitzer WJ, et al. Dental status, dental treatment procedures and radiotherapy as risk factors for infected osteoradionecrosis (IORN) in patients with oral cancer - a comparison of two 10 years' observation periods. *Springerplus.* 2014;3:263
1820. Gupta P, Sahni T, Jadhav GK, Manocha S, Aggarwal S, Verma S. A retrospective study of outcomes in subjects of head and neck cancer treated with hyperbaric oxygen therapy for radiation induced osteoradionecrosis of mandible at a tertiary care centre: an Indian experience. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;65:140-3
1821. Zahne4rztliche Betreuung von Patienten mit tumortherapeutischen Kopf-Hals-Bestrahlung. Gemeinsame Stellungnahme der DGZMK und der DEGRO. 2002;57:509. URL: https://secure.owidi.de/documents/10165/1935870/20020901_Zahnaerztliche_Betreuung_v_on_Patienten_mit_tumortherapeutischer.pdf/6ea43377-3fae-4b82-8e2e-f07efebdffba
1822. Chuang SK. Limited evidence to demonstrate that the use of hyperbaric oxygen (HBO) therapy reduces the incidence of osteoradionecrosis in irradiated patients requiring tooth extraction. *J Evid Based Dent Pract.* 2012;12:248-50
1823. Coulthard P, Patel S, Grusovin GM, Worthington HV, Esposito M. Hyperbaric oxygen therapy for irradiated patients who require dental implants: a Cochrane review of randomised clinical trials. *Eur J Oral Implantol.* 2008;1:105-10
1824. Heyboer M, Wojcik SM, McCabe JB, Faruqi MS, Kassem JN, Morgan M, et al. Hyperbaric oxygen and dental extractions in irradiated patients: short- and long-term outcomes. *Undersea Hyperb Med.* 2013;40:283-8
1825. Fritz GW, Gunsolley JC, Abubaker O, Laskin DM. Efficacy of pre- and postirradiation hyperbaric oxygen therapy in the prevention of postextraction osteoradionecrosis: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:2653-60
1826. Spiegelberg L, Djasim UM, van Neck HW, Wolvius EB, van der Wal KG. Hyperbaric oxygen therapy in the management of radiation-induced injury in the head and neck region: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:1732-9
1827. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40:229-43
1828. El-Rabbany M, Duchnay M, Raziie H, Zych M, Tenenbaum H, Shah P, et al. Interventions for preventing osteoradionecrosis of the jaws in adults receiving head and neck radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(11): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31745986/>

1829. Beumer J, Harrison R, Sanders B, Kurrasch M. Osteoradionecrosis: predisposing factors and outcomes of therapy. *Head Neck Surg.* 1984;6(4):819-27. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6706623/>
1830. Wong J, Wood R, McLean M. Conservative management of osteoradionecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;84(1):16-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9247943/>
1831. Chang D, Oh H, Robb G, Miller M. Management of advanced mandibular osteoradionecrosis with free flap reconstruction. *Head Neck.* 2001;23(10):830-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11592229/>
1832. Notani K, Yamazaki Y, Kitada H, Sakakibara N, Fukuda H, Omori K, et al. Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head Neck.* 2003;25(3):181-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12599284/>
1833. Alam D, Nuara M, Christian J. Analysis of outcomes of vascularized flap reconstruction in patients with advanced mandibular osteoradionecrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;141(2):196-201. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19643251/>
1834. Dai T, Tian Z, Wang Z, Qiu W, Zhang Z, He Y. Surgical management of osteoradionecrosis of the jaws. *J Craniofac Surg.* 2015;26(2):e175-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25710748/>
1835. Cancer of the Upper Aerodigestive Tract: Assessment and Management in People Aged 16 and Over. NICE Guideline 36. 2016; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26913319/>
1836. Annane D, Depondt J, Aubert P, Villart M, Gehanno P, Gajdos P, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. *J Clin Oncol.* 2004;22:4893-900
1837. Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix JL. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80:832-9
1838. Delanian S, Porcher R, Balla-Mekias S, Lefaix JL. Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis. *J Clin Oncol.* 2003;21:2545-50
1839. McLeod NM, Pratt CA, Mellor TK, Brennan PA. Pentoxifylline and tocopherol in the management of patients with osteoradionecrosis, the Portsmouth experience. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012;50:41-4
1840. Pasquier D, Hoelscher T, Schmutz J, Dische S, Mathieu D, Baumann M, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radio-induced lesions in normal tissues: a literature review. *Radiother Oncol.* 2004;72:1-13
1841. Robard L, Louis MY, Blanchard D, Babin E, Delanian S. Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by PENTOCLO: preliminary results. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2014;131:333-8
1842. Forner L, Dieleman F, Shaw R, Kanatas A, Butterworth C, Kjeller G, et al. Hyperbaric oxygen treatment of mandibular osteoradionecrosis: Combined data from the two randomized clinical trials DAHANCA-21 and NWHHT2009-1. *Radiother Oncol.* 2022;166:137-144. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34843843/>

1843. D'Souza J, Lowe D, Rogers S. Changing trends and the role of medical management on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis of the mandible: experience from a regional head and neck unit. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014;52(4):356-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24480621/>
1844. Breik O, Tocaciu S, Briggs K, Tasfia Saief S, Richardson S. Is there a role for pentoxifylline and tocopherol in the management of advanced osteoradionecrosis of the jaws with pathological fractures? Case reports and review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019;48(8):1022-1027. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30981534/>
1845. Heifetz-Li J, Abdelsamie S, Campbell C, Roth S, Fielding A, Mulligan J. Systematic review of the use of pentoxifylline and tocopherol for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019;128(5):491-497.e2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31488389/>
1846. Martos-Fernandez M, Saez-Barba M, Lf3pez-Lf3pez J, Estrugo-Devesa A, Balibrea-Del-Castillo J, Bescf3s-Atedn C. Pentoxifylline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;125(5):431-439. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29550081/>
1847. Delanian S, Depondt J, Lefaix JL. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial. *Head Neck*. 2005;27:114-23
1848. Jackson GH, Morgan GJ, Davies FE, Wu P, Gregory WM, Bell SE, et al. Osteonecrosis of the jaw and renal safety in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Medical Research Council Myeloma IX Study results. *Br J Haematol*. 2014;166:109-17
1849. Patel S, Patel N, Sassoon I, Patel V. The use of pentoxifylline, tocopherol and clodronate in the management of osteoradionecrosis of the jaws. *Radiother Oncol*. 2021;156:209-216. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33385466/>
1850. Dos Anjos R, de Pe1dua Walfrido G, de Hollanda Valente R, Gueiros L, Carvalho A, Patel P, et al. Pentoxifylline, tocopherol, and sequestrectomy are effective for the management of advanced osteoradionecrosis of the jaws-a case series. *Support Care Cancer*. 2021;29(6):3311-3317. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33106977/>
1851. Kolokythas A, Rasmussen J, Reardon J, Feng C. Management of osteoradionecrosis of the jaws with pentoxifylline-tocopherol: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019;48(2):173-180. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30205911/>
1852. Groetz KA. Zahnaerztliche Betreuung von Patienten mit tumortherapeutischer Kopf-Hals-Bestrahlung. *Strahlenther Onkol*. 2003;4:275-277
1853. Morais M, Martins A, de Jesus A, de Sousa Neto S, da Costa A, Pereira C, et al. A prospective study on oral adverse effects in head and neck cancer patients submitted to a preventive oral care protocol. *Support Care Cancer*. 2020;28(9):4263-4273. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31900618/>
1854. Kawashita Y, Koyama Y, Kurita H, Otsuru M, Ota Y, Okura M, et al. Effectiveness of a comprehensive oral management protocol for the prevention of severe oral mucositis in patients receiving radiotherapy with or without chemotherapy for oral cancer: a multicentre, phase II, randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019;48(7):857-864. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30611598/>
1855. Huang B, Wu S, Lin C, Fan K, Chang J, Chen S. The effectiveness of a saline mouth rinse regimen and education programme on radiation-induced oral mucositis and quality of life in

- oral cavity cancer patients: A randomised controlled trial. Eur J Cancer Care (Engl). 2018;27(2):e12819. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29315944/>
1856. Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J, Di Palma M, Kouloulis VE, Niscola P, et al. Systematic review of amifostine for the management of oral mucositis in cancer patients. Support Care Cancer. 2013;21:357-64
1857. Sheibani KM, Mafi AR, Moghaddam S, Taslimi F, Amiran A, Ameri A. Efficacy of benzydamine oral rinse in prevention and management of radiation-induced oral mucositis: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. Asia Pac J Clin Oncol. 2015;11:22-7
1858. Rastogi M, Khurana R, Revannasiddaiah S, Jaiswal I, Nanda S, Gupta P, et al. Role of benzydamine hydrochloride in the prevention of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy (>50 Gy) with or without chemotherapy. Support Care Cancer. 2017;25(5):1439-1443. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27987094/>
1859. Chitapanarux I, Tungkasamit T, Petsuksiri J, Kannarunimit D, Katanyoo K, Chakkabat C, et al. Randomized control trial of benzydamine HCl versus sodium bicarbonate for prophylaxis of concurrent chemoradiation-induced oral mucositis. Support Care Cancer. 2018;26(3):879-886. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28942587/>
1860. Epstein J, Stevenson-Moore P. Benzydamine hydrochloride in prevention and management of pain in oral mucositis associated with radiation therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1986;62(2):145-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3528978/>
1861. Samaranayake L, Robertson A, MacFarlane T, Hunter I, MacFarlane G, Soutar D, et al. The effect of chlorhexidine and benzydamine mouthwashes on mucositis induced by therapeutic irradiation. Clin Radiol. 1988;39(3):291-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3293887/>
1862. Epstein J, Stevenson-Moore P, Jackson S, Mohamed J, Spinelli J. Prevention of oral mucositis in radiation therapy: a controlled study with benzydamine hydrochloride rinse. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989;16(6):1571-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2656601/>
1863. Epstein J, Silverman S, Paggiarino D, Crockett S, Schubert M, Senzer N, et al. Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Cancer. 2001;92(4):875-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11550161/>
1864. Kin-Fong Cheng K, Ka Tsui Yuen J. A pilot study of chlorhexidine and benzydamine oral rinses for the prevention and treatment of irradiation mucositis in patients with head and neck cancer. Cancer Nurs. 2006;29(5):423-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17006117/>
1865. Kazemian A, Kamian S, Aghili M, Hashemi F, Haddad P. Benzydamine for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancers: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. Eur J Cancer Care (Engl). 2009;18(2):174-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19267733/>
1866. Prada A, Lozza L, Moglia D, Sala L, Chiesa F. Effects of benzydamine on radio-polychemotherapeutic mucositis of the oral cavity. Int J Tissue React. 1985;7(3):237-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3899973/>
1867. Prada A, Chiesa F. Effects of benzydamine on the oral mucositis during antineoplastic radiotherapy and/or intra-arterial chemotherapy. Int J Tissue React. 1987;9(2):115-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3610509/>
1868. Putwatana P, Sanmanowong P, Oonprasertpong L, Junda T, Pitiporn S, Narkwong L. Relief of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer. Cancer Nurs. 2009;32(1):82-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19104205/>

1869. Pathak S, Soni T, Sharma L, Patni N, Gupta A. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Role and Efficacy of Oral Glutamine in the Treatment of Chemo-radiotherapy-induced Oral Mucositis and Dysphagia in Patients with Oropharynx and Larynx Carcinoma. *Cureus*. 2019;11(6):e4855. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31410338/>
1870. de Meneases A, Normando A, Porto de Toledo I, Reis P, Guerra E. Effects of oral supplementation in the management of oral mucositis in cancer patients: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Oral Pathol Med*. 2020;49(2):117-125. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31172573/>
1871. Peng T, Lin H, Yang L, Wu T. Effectiveness of glutamine in the management of oral mucositis in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*. 2021;29(8):4885-4892. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33598734/>
1872. Alsubaie H, Alsini A, Alsubaie K, Abu-Zaid A, Alzahrani F, Sayed S, et al. Glutamine for prevention and alleviation of radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck squamous cell cancer: Systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Head Neck*. 2021;43(10):3199-3213. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34240498/>
1873. Chattopadhyay S, Saha A, Azam M, Mukherjee A, Sur P. Role of oral glutamine in alleviation and prevention of radiation-induced oral mucositis: A prospective randomized study. *South Asian J Cancer*. 2014;3(1):8-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24665438/>
1874. Tsujimoto T, Yamamoto Y, Wasa M, Takenaka Y, Nakahara S, Takagi T, et al. L-glutamine decreases the severity of mucositis induced by chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Oncol Rep*. 2015;33(1):33-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25351453/>
1875. Huang E, Leung S, Wang C, Chen H, Sun L, Fang F, et al. Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: a pilot randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(3):535-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10701731/>
1876. Yang C, Gong G, Jin E, Han X, Zhuo Y, Yang S, et al. Topical application of honey in the management of chemo/radiotherapy-induced oral mucositis: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2019;89:80-87. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30352321/>
1877. An W, Li S, Qin L. Role of honey in preventing radiation-induced oral mucositis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct*. 2021;12(8):3352-3365. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33900311/>
1878. Tian X, Xu L, Liu X, Wang C, Xie W, Jimenez-Herrera M, et al. Impact of honey on radiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2020;9(4):1431-1441. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32692203/>
1879. Hawley P, Hovan A, McGahan CE, Saunders D. A randomized placebo-controlled trial of manuka honey for radiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2014;22:751-61
1880. Bardy J, Molassiotis A, Ryder WD, Mais K, Sykes A, Yap B, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of active manuka honey and standard oral care for radiation-induced oral mucositis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2012;50:221-6
1881. Maiti P, Ray A, Mitra T, Jana U, Bhattacharya J, Ganguly S. The effect of honey on mucositis induced by chemoradiation in head and neck cancer. *J Indian Med Assoc*. 2012;110(7):453-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23520669/>
1882. Parsons E, Begley A, Herst P. Manuka honey mouthwash does not affect oral mucositis in head and neck cancer patients in New Zealand. *Journal of Radiotherapy in Practice*.

- 2012;11:249-256. URL: <https://www.cambridge.org/core/article/manuka-honey-mouthwash-does-not-affect-oral-mucositis-in-head-and-neck-cancer-patients-in-new-zealand/2991C44C4A8E75D078206B29E0AD2442>
1883. Fogh S, Deshmukh S, Berk L, Dueck A, Roof K, Yacoub S, et al. A Randomized Phase 2 Trial of Prophylactic Manuka Honey for the Reduction of Chemoradiation Therapy-Induced Esophagitis During the Treatment of Lung Cancer: Results of NRG Oncology RTOG 1012. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;97(4):786-796. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28244415/>
 1884. Maddocks-Jennings W, Wilkinson J, Cavanagh H, Shillington D. Evaluating the effects of the essential oils *Leptospermum scoparium* (manuka) and *Kunzea ericoides* (kanuka) on radiotherapy induced mucositis: a randomized, placebo controlled feasibility study. *Eur J Oncol Nurs*. 2009;13(2):87-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19297246/>
 1885. Khanal B, Baliga M, Uppal N. Effect of topical honey on limitation of radiation-induced oral mucositis: an intervention study. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010;39(12):1181-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20832243/>
 1886. Jayachandran S, Balaji N. Evaluating the effectiveness of topical application of natural honey and benzydamine hydrochloride in the management of radiation mucositis. *Indian J Palliat Care*. 2012;18(3):190-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23439942/>
 1887. Rashad U, Al-Gezawy S, El-Gezawy E, Azzaz A. Honey as topical prophylaxis against radiochemotherapy-induced mucositis in head and neck cancer. *J Laryngol Otol*. 2009;123(2):223-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18485252/>
 1888. Motallebnejad M, Akram S, Moghadamnia A, Moulana Z, Omid S. The effect of topical application of pure honey on radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial. *J Contemp Dent Pract*. 2008;9(3):40-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18335118/>
 1889. Biswal B, Zakaria A, Ahmad N. Topical application of honey in the management of radiation mucositis: a preliminary study. *Support Care Cancer*. 2003;11(4):242-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12673463/>
 1890. Alvi ZA, Mahmood A, Rasul S, Ali U, Arif S, Ishtiaq S, et al. ROLE OF HONEY IN PREVENTION OF RADIATION INDUCED MUCOSITIS IN HEAD AND NECK CANCER. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*. 2013/09/30;63:379-83. URL: <https://pafmj.org/index.php/PAFMJ/article/view/2220>
 1891. Jayalekshmi J, Lakshmi R, Mukerji A. Honey on oral mucositis: A Randomized controlled trial. *Gulf J Oncolog*. 2016;1(20):30-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27050177/>
 1892. Samdariya S, Lewis S, Kauser H, Ahmed I, Kumar D. A Randomized Controlled Trial Evaluating the Role of Honey in Reducing Pain Due to Radiation Induced Mucositis in Head and Neck Cancer Patients. *Indian J Palliat Care*. 2015;21(3):268-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26600693/>
 1893. Charalambous M, Raftopoulos V, Paikousis L, Katodritis N, Lambrinou E, Vomvas D, et al. The effect of the use of thyme honey in minimizing radiation - induced oral mucositis in head and neck cancer patients: A randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2018;34:89-97. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29784145/>
 1894. Amanat A, Ahmed A, Kazmi A, Aziz B. The Effect of Honey on Radiation-induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients. *Indian J Palliat Care*. 2017;23(3):317-320. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28827938/>

1895. Bahramnezhad F, Dehghan Nayeri N, Bassampour S, Khajeh M, Asgari P. Honey and Radiation-Induced Stomatitis in Patients With Head and Neck Cancer. *Iran Red Crescent Med J*. 2015;17(10):e19256. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26568850/>
1896. Howlader D, Singh V, Mohammad S, Gupta S, Pal U, Pal M. Effect of Topical Application of Pure Honey in Chemo-radiation-Induced Mucositis and Its Clinical Benefits in Improving Quality of Life in Patients of Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Maxillofac Oral Surg*. 2019;18(1):73-79. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30728696/>
1897. Rao S, Hegde S, Rao P, Dinkar C, Thilakchand K, George T, et al. Honey Mitigates Radiation-Induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients without Affecting the Tumor Response. *Foods*. 2017;6(9): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28878156/>
1898. Das D, Agarwal S, Chandola H. Protective effect of Yashtimadhu (*Glycyrrhiza glabra*) against side effects of radiation/chemotherapy in head and neck malignancies. *Ayu*. 2011;32(2):196-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22408302/>
1899. Honey as topical prophylaxis against radiochemotherapy-induced oral mucositis in nasopharyngeal carcinoma. 2018;24:55
1900. Spijkervet F, van Saene H, Panders A, Vermey A, van Saene J, Mehta D, et al. Effect of chlorhexidine rinsing on the oropharyngeal ecology in patients with head and neck cancer who have irradiation mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1989;67(2):154-61. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2919059/>
1901. Foote R, Loprinzi C, Frank A, O'Fallon J, Gulavita S, Tewfik H, et al. Randomized trial of a chlorhexidine mouthwash for alleviation of radiation-induced mucositis. *J Clin Oncol*. 1994;12(12):2630-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7989938/>
1902. Cengiz M, Ozyar E, Ozturk D, Akyol F, Atahan I, Hayran M. Sucralfate in the prevention of radiation-induced oral mucositis. *J Clin Gastroenterol*. 1999;28(1):40-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9916664/>
1903. Epstein J, Wong F. The efficacy of sucralfate suspension in the prevention of oral mucositis due to radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;28(3):693-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8113113/>
1904. Etiz D, Erkal H, Serin M, Kfci7fck B, Hepari A, Elhan A, et al. Clinical and histopathological evaluation of sucralfate in prevention of oral mucositis induced by radiation therapy in patients with head and neck malignancies. *Oral Oncol*. 2000;36(1):116-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10889930/>
1905. Makkonen T, Boström P, Vilja P, Joensuu H. Sucralfate mouth washing in the prevention of radiation-induced mucositis: a placebo-controlled double-blind randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;30(1):177-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8083112/>
1906. Matthews R, Ercal N. Prevention of mucositis in irradiated head and neck cancer patients. *J Exp Ther Oncol*. 1996;1(2):135-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9414397/>
1907. Saarilahti K, Kajanti M, Joensuu T, Kouri M, Joensuu H. Comparison of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and sucralfate mouthwashes in the prevention of radiation-induced mucositis: a double-blind prospective randomized phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54(2):479-85. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12243825/>
1908. Carter D, Hebert M, Smink K, Leopold K, Clough R, Brizel D. Double blind randomized trial of sucralfate vs placebo during radical radiotherapy for head and neck cancers. *Head Neck*. 1999;21(8):760-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10562690/>

1909. Hanson W, Marks J, Reddy S, Simon S, Mihalo W, Tova Y. Protection from radiation-induced oral mucositis by a mouth rinse containing the prostaglandin E1 analog, misoprostol: a placebo controlled double blind clinical trial. *Adv Exp Med Biol.* 1997;400B:811-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9547633/>
1910. Veness M, Foroudi F, Gebiski V, Timms I, Sathiyaseelan Y, Cakir B, et al. Use of topical misoprostol to reduce radiation-induced mucositis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Australas Radiol.* 2006;50(5):468-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16981945/>
1911. Kakoei S, Ghassemi A, Nakhaee N. Effect of cryotherapy on oral mucositis in patients with head and neck cancers receiving radiotherapy. *Int-J-Radiat-Res.* 2013;11:117. URL: <http://ijrr.com/article-1-1037-en.html>
1912. Delavarian Z, Pakfetrat A, Ghazi A, Jaafari M, Homaei Shandiz F, Dalirsani Z, et al. Oral administration of nanomicelle curcumin in the prevention of radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancers. *Spec Care Dentist.* 2019;39(2):166-172. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30761565/>
1913. Arun P, Sagayaraj A, Azeem Mohiyuddin S, Santosh D. Role of turmeric extract in minimising mucositis in patients receiving radiotherapy for head and neck squamous cell cancer: a randomised, placebo-controlled trial. *J Laryngol Otol.* 2020;:1-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32029014/>
1914. Curcumin Prevents Mucositis and Improves Patient Compliance in Head & Neck Cancer Patients Undergoing Radio-Chemotherapy. 2018;4
1915. Smith D, Cmelak A, Niermann K, Ghiam M, Lou D, Gilbert J, et al. Preventive use of gabapentin to decrease pain and systemic symptoms in patients with head and neck cancer undergoing chemoradiation. *Head Neck.* 2020;42(12):3497-3505. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32770612/>
1916. Cook A, Modh A, Ali H, Sheqwara J, Chang S, Ghanem T, et al. Randomized Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Prophylactic Gabapentin for the Reduction of Oral Mucositis Pain During the Treatment of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;112(4):926-937. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34808255/>
1917. Antunes HS, Herchenhorn D, Small IA, Araujo CM, Viegas CM, Cabral E, et al. Phase III trial of low-level laser therapy to prevent oral mucositis in head and neck cancer patients treated with concurrent chemoradiation. *Radiother Oncol.* 2013;109:297-302
1918. Carvalho PA, Jaguar GC, Pellizzon AC, Prado JD, Lopes RN, Alves FA. Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation-induced mucositis: a double-blind randomized study in head and neck cancer patients. *Oral Oncol.* 2011;47:1176-81
1919. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Guddattu V. Low level laser therapy against radiation induced oral mucositis in elderly head and neck cancer patients-a randomized placebo controlled trial. *J Photochem Photobiol B.* 2015;144:51-6
1920. Gautam AP, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Maiya AG, Vadhiraja BM. Low level laser therapy for concurrent chemoradiotherapy induced oral mucositis in head and neck cancer patients - a triple blinded randomized controlled trial. *Radiother Oncol.* 2012;104:349-54
1921. Gouvea de Lima A, Villar RC, de Castro G, Antequera R, Gil E, Rosalmeida MC, et al. Oral mucositis prevention by low-level laser therapy in head-and-neck cancer patients undergoing concurrent chemoradiotherapy: a phase III randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:270-5

1922. de Lima V, de Oliveira-Neto O, da Hora Sales P, da Silva Torres T, de Lima F. Effectiveness of low-level laser therapy for oral mucositis prevention in patients undergoing chemoradiotherapy for the treatment of head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2020;102:104524. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32062592/>
1923. Campos T, do Prado Tavares Silva C, Sobral A, Sobral S, Rodrigues M, Bussadori S, et al. Photobiomodulation in oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis followed by a cost-effectiveness analysis. *Support Care Cancer.* 2020;28(12):5649-5659. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32666214/>
1924. Peralta-Mamani M, da Silva B, da Silva Pinto A, Rubira-Bullen I, Honf3rio H, Rubira C, et al. Low-level laser therapy dosimetry most used for oral mucositis due to radiotherapy for head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;138:14-23. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31092370/>
1925. Martins A, Morais M, Sousa-Neto S, Oton-Leite A, Pereira C, Valadares M, et al. The Effect of Photobiomodulation on Nitrite and Inflammatory Activity in Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: A Randomized Clinical Trial. *Lasers Surg Med.* 2021;53(5):671-683. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32997817/>
1926. Kauark-Fontes E, Migliorati C, Epstein J, Treister N, Alves C, Faria K, et al. Extraoral photobiomodulation for prevention of oral and oropharyngeal mucositis in head and neck cancer patients: interim analysis of a randomized, double-blind, clinical trial. *Support Care Cancer.* 2022;30(3):2225-2236. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34708311/>
1927. Bensadoun R. Photobiomodulation or low-level laser therapy in the management of cancer therapy-induced mucositis, dermatitis and lymphedema. *Curr Opin Oncol.* 2018;30(4):226-232. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29794809/>
1928. Bensadoun R, Franquin J, Ciais G, Darcourt V, Schubert M, Viot M, et al. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer.* 1999;7(4):244-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10423050/>
1929. Arora H, Pai K, Maiya A, Vidyasagar M, Rajeev A. Efficacy of He-Ne Laser in the prevention and treatment of radiotherapy-induced oral mucositis in oral cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105(2):180-6, 186.e1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18230388/>
1930. Oton-Leite A, Silva G, Morais M, Silva T, Leles C, Valadares M, et al. Effect of low-level laser therapy on chemoradiotherapy-induced oral mucositis and salivary inflammatory mediators in head and neck cancer patients. *Lasers Surg Med.* 2015;47(4):296-305. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25824475/>
1931. Ebert N, Kensche A, Lf6ck S, Hadiwikarta W, He4nsch A, Df6rr W, et al. Results of a randomized controlled phase III trial: efficacy of polyphenol-containing cystusae tea mouthwash solution for the reduction of mucositis in head and neck cancer patients undergoing external beam radiotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2021;197(1):63-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32970162/>
1932. Wang C, Wang P, Ouyang H, Wang J, Sun L, Li Y, et al. Efficacy of Traditional Chinese Medicine in Treatment and Prophylaxis of Radiation-Induced Oral Mucositis in Patients Receiving Radiotherapy: A Randomized Controlled Trial. *Integr Cancer Ther.* 2018;17(2):444-450. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28870095/>
1933. Komplemente4rmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen, Langversion 11. AWMF Registernummer: 032/055OL. 2021

1934. Kiprian D, Jarzabski A, Kawecki A. Evaluation of efficacy of Caphosol in prevention and alleviation of acute side effects in patients treated with radiotherapy for head and neck cancers. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2016;20(5):389-393. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28373821/>
1935. Mfcnstedt K, Me4nnle H. Bee products and their role in cancer prevention and treatment. *Complement Ther Med*. 2020;51:102390. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32507447/>
1936. Lalla R, Sole9 S, Becerra S, Carvajal C, Bettoli P, Letelier H, et al. Efficacy and safety of Dentoxolae in the prevention of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients (ESDOM): a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Support Care Cancer*. 2020;28(12):5871-5879. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32266567/>
1937. Hamstra D, Lee K, Eisbruch A, Sunkara P, Borgonha S, Phillip B, et al. Double-blind placebo-controlled multicenter phase II trial to evaluate D-methionine in preventing/reducing oral mucositis induced by radiation and chemotherapy for head and neck cancer. *Head Neck*. 2018;40(7):1375-1388. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29473247/>
1938. Dodd M, Cho M, Cooper B, MacPhail L, Miaskowski C. A randomized clinical trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor mouthwash for oral mucositis in head and neck cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2022;56:102093. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35026498/>
1939. Boisselier P, Kaminsky M, The9zenas S, Gallocher O, Lavau-Denes S, Garcia-Ramirez M, et al. A double-blind phase III trial of immunomodulating nutritional formula during adjuvant chemoradiotherapy in head and neck cancer patients: IMPATOX. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(6):1523-1531. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32936874/>
1940. Demir Do\u011fan M, Can G, Meral R. Effectiveness of Black Mulberry Molasses in Prevention of Radiotherapy-Induced Oral Mucositis: A Randomized Controlled Study in Head and Neck Cancer Patients. *J Altern Complement Med*. 2017;23(12):971-979. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28677999/>
1941. Onseng K, Johns N, Khuayjarernpanishk T, Subongkot S, Priprem A, Hurst C, et al. Beneficial Effects of Adjuvant Melatonin in Minimizing Oral Mucositis Complications in Head and Neck Cancer Patients Receiving Concurrent Chemoradiation. *J Altern Complement Med*. 2017;23(12):957-963. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28657801/>
1942. Lozano A, Marruecos J, Rubif3 J, Farre9 N, Gf3mez-Mille1n J, Morera R, et al. Randomized placebo-controlled phase II trial of high-dose melatonin mucoadhesive oral gel for the prevention and treatment of oral mucositis in patients with head and neck cancer undergoing radiation therapy concurrent with systemic treatment. *Clin Transl Oncol*. 2021;23(9):1801-1810. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33738704/>
1943. Nasrollahi H, Khaki S, Ansari M, Ahmadloo N, Khanjani N, Hamed S, et al. Evaluation of Mucosamin Effect on Treating Radiation Induced Oral Mucositis during and after Radiotherapy amongst Patients with Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021;22(11):3711-3715. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34837931/>
1944. Sayed R, El Wakeel L, Saad A, Kelany M, El-Hamamsy M. Pentoxifylline and vitamin E reduce the severity of radiotherapy-induced oral mucositis and dysphagia in head and neck cancer patients: a randomized, controlled study. *Med Oncol*. 2019;37(1):8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31748905/>
1945. Bonfili P, Gravina G, Marampon F, Ruggetti A, Di Staso M, Dell'Orso L, et al. Oral Platelet Gel Supernatant Plus Supportive Medical Treatment Versus Supportive Medical Treatment in the Management of Radiation-induced Oral Mucositis: A Matched Explorative Active Control Trial

- by Propensity Analysis. *Am J Clin Oncol*. 2017;40(4):336-341. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25599319/>
1946. Soltani G, Hemati S, Sarvzadeh M, Kamalinejad M, Tafazoli V, Latifi S. Efficacy of the plantago major L syrup on radiation induced oral mucositis in head and neck cancer patients: A randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Med*. 2020;51:102397. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32507421/>
 1947. Bakr I, Zaki A, El-Moslemany R, Elsaka R. Vitamin D oral gel for prevention of radiation-induced oral mucositis: A randomized clinical trial. *Oral Dis*. 2021;27(5):1197-1204. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32996671/>
 1948. Aghamohammadi A, Moslemi D, Akbari J, Ghasemi A, Azadbakht M, Asgharpour A, et al. The effectiveness of Zataria extract mouthwash for the management of radiation-induced oral mucositis in patients: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Clin Oral Investig*. 2018;22(6):2263-2272. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29313134/>
 1949. Eslami H, Pouralibaba F, Falsafi P, Bohluli S, Najati B, Negahdari R, et al. Efficacy of Hypozalix spray and propolis mouthwash for prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in leukemic patients: A double-blind randomized clinical trial. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2016;10(4):226-233. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28096948/>
 1950. Dastan F, Ameri A, Dodge S, Hamidi Shishvan H, Pirsalehi A, Abbasinazari M. Efficacy and safety of propolis mouthwash in management of radiotherapy induced oral mucositis; A randomized, double blind clinical trial. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2020;25(6):969-973. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33100913/>
 1951. Lima I, de Fe1tima Souto Maior L, Gueiros L, Lee3o J, Higino J, Carvalho A. Clinical applicability of natural products for prevention and treatment of oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2021;25(6):4115-4124. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33409696/>
 1952. Elsabagh H, Moussa E, Mahmoud S, Elsaka R, Abdelrahman H. Efficacy of Melatonin in prevention of radiation-induced oral mucositis: A randomized clinical trial. *Oral Dis*. 2020;26(3):566-572. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31869853/>
 1953. Hamzah M, Mohamad I, Musa M, Abd Mutalib N, Siti-Azrin A, Wan Omar W. Propolis mouthwash for preventing radiotherapy-induced mucositis in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Med J Malaysia*. 2022;77(4):462-467. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35902936/>
 1954. Warde P, O'Sullivan B, Aslanidis J, Kroll B, Lockwood G, Waldron J, et al. A Phase III placebo-controlled trial of oral pilocarpine in patients undergoing radiotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54:9-13
 1955. Wong K, Kuciejewska A, Sharabiani M, Ng-Cheng-Hin B, Hoy S, Hurley T, et al. A randomised controlled trial of Caphosol mouthwash in management of radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2017;122(2):207-211. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27393218/>
 1956. Colella G, Cannavale R, Vicidomini A, Rinaldi G, Compilato D, Campisi G. Efficacy of a spray compound containing a pool of collagen precursor synthetic aminoacids (l-proline, l-leucine, l-lysine and glycine) combined with sodium hyaluronate to manage chemo/radiotherapy-induced oral mucositis: preliminary data of an open trial. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23(1):143-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20378002/>
 1957. Scarantino C, LeVeque F, Swann R, White R, Schulsinger A, Hodson D, et al. Effect of pilocarpine during radiation therapy: results of RTOG 97-09, a phase III randomized study in

- head and neck cancer patients. J Support Oncol. 2006;4(5):252-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16724649/>
1958. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, Strnad V, Rudat V, Monnier A, et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. J Clin Oncol. 2000;18:3339-45
 1959. Karacetin D, Yfcel B, Leblebicio\u011flu B, Aksakal O, Maral O, Incekara O. A randomized trial of amifostine as radioprotector in the radiotherapy of head and neck cancer. J BUON. 2004;9(1):23-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17385823/>
 1960. Veerasarn V, Phromratanapongse P, Suntornpong N, Lorvidhaya V, Sukthomya V, Chitapanarux I, et al. Effect of Amifostine to prevent radiotherapy-induced acute and late toxicity in head and neck cancer patients who had normal or mild impaired salivary gland function. J Med Assoc Thai. 2006;89(12):2056-67. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17214057/>
 1961. Bourhis J, De Crevoisier R, Abdulkarim B, Deutsch E, Lusinchi A, Lubinski B, et al. A randomized study of very accelerated radiotherapy with and without amifostine in head and neck squamous cell carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;46(5):1105-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10725619/>
 1962. Bfntzel J, Kfcttner K, Frf6hlich D, Glatzel M. Selective cytoprotection with amifostine in concurrent radiochemotherapy for head and neck cancer. Ann Oncol. 1998;9(5):505-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9653491/>
 1963. Bfntzel J, Schuth J, Kfcttner K, Glatzel M. Radiochemotherapy with amifostine cytoprotection for head and neck cancer. Support Care Cancer. 1998;6(2):155-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9540175/>
 1964. Antonadou D, Pepelassi M, Synodinou M, Puglisi M, Throuvalas N. Prophylactic use of amifostine to prevent radiochemotherapy-induced mucositis and xerostomia in head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;52:739-47
 1965. Vacha P, Fehlauer F, Mahlmann B, Marx M, Hinke A, Sommer K, et al. RC + CT + ARandomized phase III trial of postoperative radiochemotherapy +/- amifostine in head and neck cancer Is there evidence for radioprotection?. Strahlenther Onkol. 2003;179:385-9
 1966. Suntharalingam M, Jaboin J, Taylor R, Wolf J, Bangalore M, Van Echo D, et al. The evaluation of amifostine for mucosal protection in patients with advanced loco-regional squamous cell carcinomas of the head and neck (SCCHN) treated with concurrent weekly carboplatin, paclitaxel, and daily radiotherapy (RT). Semin Oncol. 2004;31(6 Suppl 18):2-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15726515/>
 1967. Abitbol A, Abdel-Wahab M, Harvey M, Lewin A, Troner M, Hamilton-Nelson K, et al. Phase II study of tolerance and efficacy of hyperfractionated radiation therapy and 5-fluorouracil, cisplatin, and paclitaxel (taxol) and amifostine (ethyol) in head and neck squamous cell carcinomas: A-3 protocol. Am J Clin Oncol. 2005;28(5):449-55. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16199982/>
 1968. Buentzel J, Micke O, Adamietz IA, Monnier A, Glatzel M, de Vries A. Intravenous amifostine during chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: a randomized placebo-controlled phase III study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;64:684-91
 1969. Trog D, Bank P, Wendt T, Koscielny S, Beleites E. Daily amifostine given concomitantly to chemoradiation in head and neck cancer A pilot study. Strahlenther Onkol. 1999;175(9):444-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10518978/>

1970. Koukourakis M, Kyrias G, Kakolyris S, Kouroussis C, Frangiadaki C, Giatromanolaki A, et al. Subcutaneous administration of amifostine during fractionated radiotherapy: a randomized phase II study. *J Clin Oncol*. 2000;18(11):2226-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10829042/>
1971. Anne P, Machtay M, Rosenthal D, Brizel D, Morrison W, Irwin D, et al. A Phase II trial of subcutaneous amifostine and radiation therapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(2):445-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17141978/>
1972. Haddad R, Sonis S, Posner M, Wirth L, Costello R, Braschayko P, et al. Randomized phase 2 study of concomitant chemoradiotherapy using weekly carboplatin/paclitaxel with or without daily subcutaneous amifostine in patients with locally advanced head and neck cancer. *Cancer*. 2009;115(19):4514-23. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19634161/>
1973. Ozsahin M, Betz M, Matzinger O, Bron L, Luthi F, Pasche P, et al. Feasibility and efficacy of subcutaneous amifostine therapy in patients with head and neck cancer treated with curative accelerated concomitant-boost radiation therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132(2):141-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16490870/>
1974. Law A, Kennedy T, Pellitteri P, Wood C, Christie D, Yumen O. Efficacy and safety of subcutaneous amifostine in minimizing radiation-induced toxicities in patients receiving combined-modality treatment for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(5):1361-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17869022/>
1975. Koukourakis M, Tsoutsou P, Karpouzis A, Tsiarkatsi M, Karapantzos I, Daniilidis V, et al. Radiochemotherapy with cetuximab, cisplatin, and amifostine for locally advanced head and neck cancer: a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(1):9-15. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19744802/>
1976. Jham B, Chen H, Carvalho A, Freire A. A randomized phase III prospective trial of bethanechol to prevent mucositis, candidiasis, and taste loss in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy: a secondary analysis. *J Oral Sci*. 2009;51(4):565-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20032609/>
1977. Hoffman K, Pugh S, James J, Scarantino C, Movsas B, Valicenti R, et al. The impact of concurrent granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on quality of life in head and neck cancer patients: results of the randomized, placebo-controlled Radiation Therapy Oncology Group 9901 trial. *Qual Life Res*. 2014;23(6):1841-58. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24492945/>
1978. McAleese J, Bishop K, A'Hern R, Henk J. Randomized phase II study of GM-CSF to reduce mucositis caused by accelerated radiotherapy of laryngeal cancer. *Br J Radiol*. 2006;79(943):608-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16823067/>
1979. Ryu J, Swann S, LeVeque F, Scarantino C, Johnson D, Chen A, et al. The impact of concurrent granulocyte macrophage-colony stimulating factor on radiation-induced mucositis in head and neck cancer patients: a double-blind placebo-controlled prospective phase III study by Radiation Therapy Oncology Group 9901. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(3):643-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17293228/>
1980. DesJardins H, Duy L, Scheirey C, Schnelldorfer T. Porcelain Gallbladder: Is Observation a Safe Option in Select Populations?. *J Am Coll Surg*. 2018;226:1064-1069. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1072751518301571?via%3Dihub>
1981. Javadzadeh Bolouri A, Pakfetrat A, Tonkaboni A, Aledavood S, Fathi Najafi M, Delavarian Z, et al. Preventing and Therapeutic Effect of Propolis in Radiotherapy Induced Mucositis of Head

- and Neck Cancers: A Triple-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Iran J Cancer Prev. 2015;8(5):e4019. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26634113/>
1982. Steinmann D, Eilers V, Beynenson D, Buhck H, Fink M. Effect of Traumeel S on pain and discomfort in radiation-induced oral mucositis: a preliminary observational study. Altern Ther Health Med. 2012;18(4):12-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22875590/>
1983. Mills E. The modifying effect of beta-carotene on radiation and chemotherapy induced oral mucositis. Br J Cancer. 1988;57(4):416-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3390377/>
1984. Sio T, Le-Rademacher J, Leenstra J, Loprinzi C, Rine G, Curtis A, et al. Effect of Doxepin Mouthwash or Diphenhydramine-Lidocaine-Antacid Mouthwash vs Placebo on Radiotherapy-Related Oral Mucositis Pain: The Alliance A221304 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(15):1481-1490. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30990550/>
1985. Hua X, Chen L, Zhu Q, Hu W, Lin C, Long Z, et al. Efficacy of controlled-release oxycodone for reducing pain due to oral mucositis in nasopharyngeal carcinoma patients treated with concurrent chemoradiotherapy: a prospective clinical trial. Support Care Cancer. 2019;27(10):3759-3767. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30712098/>
1986. Cerchiatti L, Navigante A, Bonomi M, Zaderajko M, Mene9ndez P, Pogany C, et al. Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. Cancer. 2002;95(10):2230-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12412178/>
1987. Dodd MJ, Miaskowski C, Greenspan D, MacPhail L, Shih AS, Shiba G, et al. Radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial of micronized sucralfate versus salt & soda mouthwashes. Cancer Invest. 2003;21:21-33
1988. Barker G, Loftus L, Cuddy P, Barker B. The effects of sucralfate suspension and diphenhydramine syrup plus kaolin-pectin on radiotherapy-induced mucositis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1991;71(3):288-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1707149/>
1989. Meredith R, Salter M, Kim R, Spencer S, Weppelmann B, Rodu B, et al. Sucralfate for radiation mucositis: results of a double-blind randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;37(2):275-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9069297/>
1990. Logan R. Oral mucositis--current concepts and management. Ann R Australas Coll Dent Surg. 2002;16:54-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14507133/>
1991. Alterio D, Jereczek-Fossa B, Zuccotti G, Leon M, Omodeo Sale E, Pasetti M, et al. Tetracaine oral gel in patients treated with radiotherapy for head-and-neck cancer: final results of a phase II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;64(2):392-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16246498/>
1992. Kaushal V, Verma K, Manocha S, Hooda H, Das B. Clinical evaluation of human placental extract (placentrex) in radiation-induced oral mucositis. Int J Tissue React. 2001;23(3):105-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11517852/>
1993. Berger A, Henderson M, Nadoolman W, Duffy V, Cooper D, Saberski L, et al. Oral capsaicin provides temporary relief for oral mucositis pain secondary to chemotherapy/radiation therapy. J Pain Symptom Manage. 1995;10(3):243-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7629418/>
1994. Roopashri G, Jayanthi K, Guruprasad R. Efficacy of benzydamine hydrochloride, chlorhexidine, and povidone iodine in the treatment of oral mucositis among patients undergoing radiotherapy in head and neck malignancies: A drug trail. Contemp Clin Dent. 2011;2(1):8-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22114446/>

1995. Newport K, Coyne P. Topical cocaine for relief of mucosal pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2010;24(2):149-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20504138/>
1996. Bar Ad V, Weinstein G, Dutta P, Chalian A, Both S, Quon H. Gabapentin for the treatment of pain related to radiation-induced mucositis in patients with head and neck tumors treated with intensity-modulated radiation therapy. *Head Neck.* 2010;32(2):173-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19572284/>
1997. Slatkin N, Rhiner M. Topical ketamine in the treatment of mucositis pain. *Pain Med.* 2003;4(3):298-303. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12974832/>
1998. Ehrnrooth E, Grau C, Zachariae R, Andersen J. Randomized trial of opioids versus tricyclic antidepressants for radiation-induced mucositis pain in head and neck cancer. *Acta Oncol.* 2001;40(6):745-50. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11765070/>
1999. Valencia J, Velilla C, Urpegui A, Alvarez I, Llorens M, Coronel P, et al. The efficacy of orgotein in the treatment of acute toxicity due to radiotherapy on head and neck tumors. *Tumori.* 2002;88(5):385-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12487556/>
2000. Satheeshkumar P, Chamba M, Balan A, Sreelatha K, Bhatathiri V, Bose T. Effectiveness of triclosan in the management of radiation-induced oral mucositis: a randomized clinical trial. *J Cancer Res Ther.* 2010;6(4):466-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21358082/>
2001. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet.* 2008;371:1695-709
2002. Pinna R, Campus G, Cumbo E, Mura I, Milia E. Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:171-88
2003. Dietlein M, Dressler J, Eschner W, Grunwald F, Lassmann M, Leisner B, et al. [Procedure guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (version 3)]. *Nuklearmedizin.* 2007;46:213-9
2004. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26:1-133
2005. Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ, Valdez IH, Fox PC, Ng D, et al. Oral pilocarpine for post-irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *N Engl J Med.* 1993;329:390-5
2006. Kam MK, Leung SF, Zee B, Chau RM, Suen JJ, Mo F, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol.* 2007;25:4873-9
2007. Lambrecht M, Nevens D, Nuyts S. Intensity-modulated radiotherapy vs parotid-sparing 3D conformal radiotherapy Effect on outcome and toxicity in locally advanced head and neck cancer. *Strahlentherapie und Onkologie.* 2013;189:223-9
2008. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *The lancet oncology.* 2011;12:127-36
2009. Tribius S, Sommer J, Prosch C, Bajrovic A, Muenscher A, Blessmann M, et al. Xerostomia after radiotherapy What matters--mean total dose or dose to each parotid gland?. *Strahlentherapie und Onkologie.* 2013;189:216-22
2010. Gupta T, Agarwal J, Jain S, Phurailatpam R, Kannan S, Ghosh-Laskar S, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy

- (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial. *Radiother Oncol.* 2012;104(3):343-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22853852/>
2011. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, Wong MC, Sham JS, Leung LH, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66:981-91
2012. Mercadante V, Jensen S, Smith D, Bohlke K, Bauman J, Brennan M, et al. Salivary Gland Hypofunction and/or Xerostomia Induced by Nonsurgical Cancer Therapies: ISOO/MASCC/ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021;39(25):2825-2843. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34283635/>
2013. Ghosh-Laskar S, Yathiraj P, Dutta D, Rangarajan V, Purandare N, Gupta T, et al. Prospective randomized controlled trial to compare 3-dimensional conformal radiotherapy to intensity-modulated radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: Long-term results. *Head Neck.* 2016;38 Suppl 1:E1481-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26561342/>
2014. Peng G, Wang T, Yang K, Zhang S, Zhang T, Li Q, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol.* 2012;104(3):286-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22995588/>
2015. Songthong A, Kannarunimit D, Chakkabat C, Lertbutsayanukul C. A randomized phase II/III study of adverse events between sequential (SEQ) versus simultaneous integrated boost (SIB) intensity modulated radiation therapy (IMRT) in nasopharyngeal carcinoma; preliminary result on acute adverse events. *Radiat Oncol.* 2015;10:166. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26253488/>
2016. Tandon S, Gairola M, Ahlawat P, Rawat S, Aggarwal A, Sharma K, et al. Randomized controlled study comparing simultaneous modulated accelerated radiotherapy versus simultaneous integrated boost intensity modulated radiotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancer. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2018;30(3):107-115. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29960876/>
2017. Kang M, Wang F, Liao X, Zhou P, Wang R. Intensity-modulated radiotherapy combined with endostar has similar efficacy but weaker acute adverse reactions than IMRT combined with chemotherapy in the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(25):e11118. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29924009/>
2018. Bardet E, Martin L, Calais G, Alfonsi M, Feham NE, Tuchais C, et al. Subcutaneous compared with intravenous administration of amifostine in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy: final results of the GORTEC2000-02 phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:127-33
2019. Jellema AP, Slotman BJ, Muller MJ, Leemans CR, Smeele LE, Hoekman K, et al. Radiotherapy alone, versus radiotherapy with amifostine 3 times weekly, versus radiotherapy with amifostine 5 times weekly: A prospective randomized study in squamous cell head and neck cancer. *Cancer.* 2006;107:544-53
2020. Wasserman TH, Brizel DM, Henke M, Monnier A, Eschwege F, Sauer R, et al. Influence of intravenous amifostine on xerostomia, tumor control, and survival after radiotherapy for head-and- neck cancer: 2-year follow-up of a prospective, randomized, phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:985-90
2021. Lee M, Freeman A, Roos D, Milner A, Borg M. Randomized double-blind trial of amifostine versus placebo for radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *J Med*

- Imaging Radiat Oncol. 2019;63(1):142-150. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30461207/>
2022. Antonadou D, Petridis A, Synodinou M, Throuvalas N, Bolanos N, Veslemes M, et al. Amifostine reduces radiochemotherapy-induced toxicities in patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*. 2003;30:2-9
2023. Bardet E, Martin L, Calais G, Tuchaïs C, Bourhis J, Rhein B, et al. Preliminary data of the GORTEC 2000-02 phase III trial comparing intravenous and subcutaneous administration of amifostine for head and neck tumors treated by external radiotherapy. *Semin Oncol*. 2002;29:57-60
2024. Burlage FR, Roesink JM, Kampinga HH, Coppes RP, Terhaard C, Langendijk JA, et al. Protection of salivary function by concomitant pilocarpine during radiotherapy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70:14-22
2025. Haddad P, Karimi M. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of concomitant pilocarpine with head and neck irradiation for prevention of radiation-induced xerostomia. *Radiother Oncol*. 2002;64:29-32
2026. Nyarady Z, Nemeth A, Ban A, Mukics A, Nyarady J, Ember I, et al. A randomized study to assess the effectiveness of orally administered pilocarpine during and after radiotherapy of head and neck cancer. *Anticancer Res*. 2006;26:1557-62
2027. Gornitsky M, Shenouda G, Sultanem K, Katz H, Hier M, Black M, et al. Double-blind randomized, placebo-controlled study of pilocarpine to salvage salivary gland function during radiotherapy of patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004;98(1):45-52. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15243470/>
2028. Warde P, Kroll B, O'Sullivan B, Aslanidis J, Tew-George E, Waldron J, et al. A phase II study of Biotene in the treatment of postradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer*. 2000;8:203-8
2029. Jha N, Seikaly H, Harris J, Williams D, Sultanem K, Hier M, et al. Phase III randomized study: oral pilocarpine versus submandibular salivary gland transfer protocol for the management of radiation-induced xerostomia. *Head Neck*. 2009;31:234-43
2030. Rieger JM, Jha N, Lam Tang JA, Harris J, Seikaly H. Functional outcomes related to the prevention of radiation-induced xerostomia: oral pilocarpine versus submandibular salivary gland transfer. *Head Neck*. 2012;34:168-74
2031. Zhang Y, Guo CB, Zhang L, Wang Y, Peng X, Mao C, et al. Prevention of radiation-induced xerostomia by submandibular gland transfer. *Head Neck*. 2012;34:937-42
2032. Scrimger R, Seikaly H, Vos L, Harris J, O'Connell D, Ghosh S, et al. Combination of submandibular salivary gland transfer and intensity-modulated radiotherapy to reduce dryness of mouth (xerostomia) in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2018;40(11):2353-2361. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30175876/>
2033. Wu F, Weng S, Li C, Sun J, Li L, Gao Q. Submandibular gland transfer for the prevention of postradiation xerostomia in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2015;77(2):70-86. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25823449/>
2034. Jha N, Seikaly H, Harris J, Williams D, Liu R, McGaw T, et al. Prevention of radiation induced xerostomia by surgical transfer of submandibular salivary gland into the submental space. *Radiother Oncol*. 2003;66(3):283-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12742268/>

2035. Liu X, Su Y, Jha N, Hong M, Mai H, Fan W, et al. Submandibular salivary gland transfer for the prevention of radiation-induced xerostomia in patients with nasopharyngeal carcinoma: 5-Year outcomes. *Head Neck*. 2011;33(3):389-95. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20629074/>
2036. The curative effect of glandula angularis transposition to treat xerostomia because of the postradiotherapy of nasopharyngeal carcinoma. 2009;15:37
2037. Pathak K, Bhalavat R, Mistry R, Deshpande M, Bhalla V, Desai S, et al. Upfront submandibular salivary gland transfer in pharyngeal cancers. *Oral Oncol*. 2004;40(9):960-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15380176/>
2038. Al-Qahtani K, Hier M, Sultanum K, Black M. The role of submandibular salivary gland transfer in preventing xerostomia in the chemoradiotherapy patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;101(6):753-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16731395/>
2039. Sood AJ, Fox NF, O'Connell BP, Lovelace TL, Nguyen SA, Sharma AK, et al. Salivary gland transfer to prevent radiation-induced xerostomia: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2014;50:77-83
2040. Jaguar G, Lima E, Kowalski L, Pellizzon A, Carvalho A, Boccaletti K, et al. Double blind randomized prospective trial of bethanechol in the prevention of radiation-induced salivary gland dysfunction in head and neck cancer patients. *Radiother Oncol*. 2015;115(2):253-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25890572/>
2041. Jham BC, Teixeira IV, Aboud CG, Carvalho AL, Coelho Mde M, Freire AR. A randomized phase III prospective trial of bethanechol to prevent radiotherapy-induced salivary gland damage in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2007;43:137-42
2042. Buentzel J, Riesenbeck D, Glatzel M, Berndt-Skorka R, Riedel T, Mucke R, et al. Limited effects of selenium substitution in the prevention of radiation-associated toxicities results of a randomized study in head and neck cancer patients. *Anticancer Res*. 2010;30:1829-32
2043. Sio T, Blanchard M, Novotny P, Patel S, Rwigema J, Pederson L, et al. N-Acetylcysteine Rinse for Thick Secretion and Mucositis of Head and Neck Chemoradiotherapy (Alliance MC13C2): A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(9):1814-1824. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31405750/>
2044. Charalambous A, Lambrinou E, Katodritis N, Vomvas D, Raftopoulos V, Georgiou M, et al. The effectiveness of thyme honey for the management of treatment-induced xerostomia in head and neck cancer patients: A feasibility randomized control trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2017;27:1-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28279391/>
2045. LeVeque FG, Montgomery M, Potter D, Zimmer MB, Rieke JW, Steiger BW, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol*. 1993;11:1124-31
2046. Horiot JC, Lipinski F, Schraub S, Maulard-Durdux C, Bensadoun RJ, Ardiet JM, et al. Post-radiation severe xerostomia relieved by pilocarpine: a prospective French cooperative study. *Radiother Oncol*. 2000;55:233-9
2047. Wong R, Deshmukh S, Wyatt G, Sagar S, Singh A, Sultanem K, et al. Acupuncture-Like Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Versus Pilocarpine in Treating Radiation-Induced Xerostomia: Results of RTOG 0537 Phase 3 Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(2):220-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25841622/>
2048. Lovelace TL, Fox NF, Sood AJ, Nguyen SA, Day TA. Management of radiotherapy-induced salivary hypofunction and consequent xerostomia in patients with oral or head and neck

- cancer: meta-analysis and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;117:595-607
2049. Jacobs CD, van der Pas M. A multicenter maintenance study of oral pilocarpine tablets for radiation-induced xerostomia. *Oncology (Williston Park)*. 1996;10:16-20
2050. Apperley O, Medlicott N, Rich A, Hanning S, Huckabee M. A clinical trial of a novel emulsion for potential use as a saliva substitute in patients with radiation-induced xerostomia. *J Oral Rehabil*. 2017;44(11):889-895. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28741683/>
2051. Nuchit S, Lam-Ubol A, Paemuang W, Talungchit S, Chokchaitam O, Mungkung O, et al. Alleviation of dry mouth by saliva substitutes improved swallowing ability and clinical nutritional status of post-radiotherapy head and neck cancer patients: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2020;28(6):2817-2828. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31732852/>
2052. Hahnel S, Behr M, Handel G, Burgers R. Saliva substitutes for the treatment of radiation-induced xerostomia--a review. *Support Care Cancer*. 2009;17:1331-43
2053. Andersson G, Johansson G, Attstrom R, Edwardsson S, Glantz PO, Larsson K. Comparison of the effect of the linseed extract Salinum and a methyl cellulose preparation on the symptoms of dry mouth. *Gerodontology*. 1995;12:12-7
2054. Shahdad SA, Taylor C, Barclay SC, Steen IN, Preshaw PM. A double-blind, crossover study of Biotene Oralbalance and BioXtra systems as salivary substitutes in patients with post-radiotherapy xerostomia. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2005;14:319-26
2055. Dirix P, Nuyts S, Vander Poorten V, Delaere P, Bogaert W. Efficacy of the BioXtra dry mouth care system in the treatment of radiotherapy-induced xerostomia. *Supportive care in cancer*. 2007;15:1429-36
2056. Epstein JB, Emerton S, Le ND, Stevenson-Moore P. A double-blind crossover trial of Oral Balance gel and Biotene toothpaste versus placebo in patients with xerostomia following radiation therapy. *Oral Oncol*. 1999;35:132-7
2057. Zandim-Barcelos DL, Kielbassa AM, Sampaio JE, Tschoppe P. Saliva substitutes in combination with high-fluoride gel on dentin remineralization. *Clin Oral Investig*. 2015;19:289-97
2058. Gerlach NL, Barkhuysen R, Kaanders JH, Janssens GO, Sterk W, Merks MA. The effect of hyperbaric oxygen therapy on quality of life in oral and oropharyngeal cancer patients treated with radiotherapy. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 2008;37:255-9
2059. Grf8nhf8j C, Jensen D, Vester-Glowinski P, Jensen S, Bardow A, Oliveri R, et al. Safety and Efficacy of Mesenchymal Stem Cells for Radiation-Induced Xerostomia: A Randomized, Placebo-Controlled Phase 1/2 Trial (MESRIX). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;101(3):581-592. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29678523/>
2060. Ameri A, Heydarirad G, Rezaeizadeh H, Choopani R, Ghobadi A, Gachkar L. Evaluation of Efficacy of an Herbal Compound on Dry Mouth in Patients With Head and Neck Cancers: A Randomized Clinical Trial. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2016;21(1):30-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26137850/>
2061. Heydarirad G, Rezaeizadeh H, Choopani R, Mosavat S, Ameri A. Efficacy of a traditional Persian medicine preparation for radiation-induced xerostomia: a randomized, open-label, active-controlled trial. *J Integr Med*. 2017;15(3):201-208. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28494850/>

2062. Kaae J, Stenfeldt L, Hyrup B, Brink C, Eriksen J. A randomized phase III trial for alleviating radiation-induced xerostomia with chewing gum. *Radiother Oncol.* 2020;142:72-78. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31606226/>
2063. Robbins M, Diz D. Pathogenic role of the renin-angiotensin system in modulating radiation-induced late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(1):6-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16377409/>
2064. Fleckenstein K, Gauter-Fleckenstein B, Jackson I, Rabbani Z, Anscher M, Vujaskovic Z. Using biological markers to predict risk of radiation injury. *Semin Radiat Oncol.* 2007;17(2):89-98. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17395039/>
2065. Chiang C, Liu W, Jung S, Chen F, Wu C, McBride W, et al. Compartmental responses after thoracic irradiation of mice: strain differences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(3):862-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15936571/>
2066. Ke4smann L, Dietrich A, Staab-Weijnitz C, Manapov F, Behr J, Rimner A, et al. Radiation-induced lung toxicity - cellular and molecular mechanisms of pathogenesis, management, and literature review. *Radiat Oncol.* 2020;15(1):214. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32912295/>
2067. Citrin D, Shankavaram U, Horton J, Shield W, Zhao S, Asano H, et al. Role of type II pneumocyte senescence in radiation-induced lung fibrosis. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(19):1474-84. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24052614/>
2068. Hansel C, Jendrossek V, Klein D. Cellular Senescence in the Lung: The Central Role of Senescent Epithelial Cells. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32384619/>
2069. Dorr W, Baumann M, Herrmann T. Radiation-induced lung damage: a challenge for radiation biology, experimental and clinical radiotherapy. *Int J Radiat Biol.* 2000;76:443-6
2070. Trott K, Herrmann T, Kasper M. Target cells in radiation pneumopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58:463-469
2071. Studies on the expression of Smad3, Smad4 and Smad7 in rats with radiation pulmonary fibrosis. 2004;22(3):153
2072. Dorr W, Bertmann S, Herrmann T. Radiation induced lung reactions in breast cancer therapy Modulating factors and consequential effects. *Strahlenther Onkol.* 2005;181:567-73
2073. Ryu S, Do S, Chung J, Kim T, Kim S, Choi C, et al. Activation of MAP kinases during progression of radiation-induced pneumonitis in rats. *Hum Exp Toxicol.* 2011;30(8):876-83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20819845/>
2074. Ding N, Li J, Sun L. Molecular mechanisms and treatment of radiation-induced lung fibrosis. *Curr Drug Targets.* 2013;14(11):1347-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23909719/>
2075. Hata A, Chen Y. TGF- β 2 Signaling from Receptors to Smads. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016;8(9): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27449815/>
2076. Li F, Zhou Z, Wu A, Cai Y, Wu H, Chen M, et al. Preexisting radiological interstitial lung abnormalities are a risk factor for severe radiation pneumonitis in patients with small-cell lung cancer after thoracic radiation therapy. *Radiat Oncol.* 2018;13(1):82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29716649/>
2077. Thomas R, Chen Y, Hatabu H, Mak R, Nishino M. Radiographic patterns of symptomatic radiation pneumonitis in lung cancer patients: Imaging predictors for clinical severity and outcome. *Lung Cancer.* 2020;145:132-139. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32447116/>

2078. Davis S, Yankelevitz D, Henschke C. Radiation effects on the lung: clinical features, pathology, and imaging findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1992;159(6):1157-64. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1442375/>
2079. Park K, Chung J, Chun M, Suh J. Radiation-induced lung disease and the impact of radiation methods on imaging features. *Radiographics.* 2000;20(1):83-98. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10682774/>
2080. Goodman C, Nijman S, Senan S, Nossent E, Ryerson C, Dhaliwal I, et al. A Primer on Interstitial Lung Disease and Thoracic Radiation. *J Thorac Oncol.* 2020;15(6):902-913. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105810/>
2081. Davidson K, Ha D, Schwarz M, Chan E. Bronchoalveolar lavage as a diagnostic procedure: a review of known cellular and molecular findings in various lung diseases. *J Thorac Dis.* 2020;12(9):4991-5019. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33145073/>
2082. Aso S, Navarro-Martin A, Castillo R, Padrones S, Castillo E, Montes A, et al. Severity of radiation pneumonitis, from clinical, dosimetric and biological features: a pilot study. *Radiat Oncol.* 2020;15(1):246. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33109238/>
2083. Crans C, Boisselle P. Imaging features of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Crit Rev Diagn Imaging.* 1999;40(4):251-84. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10514937/>
2084. Ippolito E, Fiore M, Greco C, D'Angelillo R, Ramella S. COVID-19 and radiation induced pneumonitis: Overlapping clinical features of different diseases. *Radiother Oncol.* 2020;148:201-202. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342879/>
2085. Giordano F, Ippolito E, Quattrocchi C, Greco C, Mallio C, Santo B, et al. Radiation-Induced Pneumonitis in the Era of the COVID-19 Pandemic: Artificial Intelligence for Differential Diagnosis. *Cancers (Basel).* 2021;13(8): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33921652/>
2086. Claude L, Perol D, Ginestet C, Falchero L, Arpin D, Vincent M, et al. A prospective study on radiation pneumonitis following conformal radiation therapy in non-small-cell lung cancer: clinical and dosimetric factors analysis. *Radiother Oncol.* 2004;71:175-81
2087. Hayakawa K, Mitsuhashi N, Saito Y, Nakajima N, Niibe H. Short communication: adverse chronic effects of high-dose irradiation on proximal bronchus in patients treated for bronchogenic carcinoma. *Br J Radiol.* 1993;66:477-9
2088. Miller KL, Shafman TD, Marks LB. A practical approach to pulmonary risk assessment in the radiotherapy of lung cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2004;14:298-307
2089. Milano MT, Constine LS, Okunieff P. Normal tissue toxicity after small field hypofractionated stereotactic body radiation. *Radiat Oncol.* 2008;3:36
2090. Timmerman R, McGarry R, Yiannoutsos C, Papiez L, Tudor K, DeLuca J, et al. Excessive toxicity when treating central tumors in a phase II study of stereotactic body radiation therapy for medically inoperable early-stage lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:4833-9
2091. Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63:5-24
2092. Karstens JH, Ammon J, Frik W. Ungewöhnliche Formen der Strahlenpneumonitis während der Behandlung von Patienten mit kleinzelligen Bronchialkarzinomen Radiologisches Erscheinungsbild und Bedeutung des Kortisonentzugs. *Med Welt.* 1982;33:1425-30
2093. Crestani B, Kambouchner M, Soler P, Crequit J, Brauner M, Battesti JP, et al. Migratory bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after unilateral radiation therapy for breast carcinoma. *Eur Respir J.* 1995;8:318-21

2094. Morgan GW, Breit SN. Radiation and the lung: a reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:361-9
2095. Anscher M.S., Kong F.-M., Marks L.B., Bentel G.C., R.L. J. Changes in plasma transforming growth factor beta during Radiotherapy and the risk of symptomatic Radiation-induced pneumonitis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1997;37:253-258
2096. van Laar JM, Holscher HC, van Krieken JH, Stolk J. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after adjuvant radiotherapy for breast carcinoma. *Respir Med.* 1997;91:241-4
2097. Kwok E, Chan CK. Corticosteroids and azathioprine do not prevent radiation-induced lung injury. *Can Respir J.* 1998;5:211-4
2098. Arbetter KR, Prakash UB, Tazelaar HD, Douglas WW. Radiation-induced pneumonitis in the "nonirradiated" lung. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:27-36
2099. Martin C, Romero S, Sanchez-Paya J, Massuti B, Arriero JM, Hernandez L. Bilateral lymphocytic alveolitis: a common reaction after unilateral thoracic irradiation. *Eur Respir J.* 1999;13:727-32
2100. Takigawa N, Segawa Y, Saeki T, Kataoka M, Ida M, Kishino D, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome in breast-conserving therapy for early breast cancer: radiation-induced lung toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:751-5
2101. Nambu A, Araki T, Ozawa K, Kanazawa M, Ohki Z, Miyata K. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after tangential beam irradiation to the breast: discrimination from radiation pneumonitis. *Radiat Med.* 2002;20:151-4
2102. Guerriero G, Battista C, Montesano M, Carino R, Primavera A, Costantino S, et al. Unusual complication after radiotherapy for breast cancer bronchiolitis obliterans organizing pneumonia case report and review of the literature. *Tumori.* 2005;91:421-3
2103. Prakash UB. Radiation-induced injury in the "nonirradiated" lung. *Eur Respir J.* 1999;13:715-7
2104. Ogo E, Komaki R, Abe T, Uchida M, Fujimoto K, Suzuki G, et al. The clinical characteristics and non-steroidal treatment for radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome after breast-conserving therapy. *Radiother Oncol.* 2010;97:95-100
2105. Movsas B, Raffin TA, Epstein AH, Link CJ. Pulmonary radiation injury. *Chest.* 1997;111:1061-76
2106. Onishi H, Kuriyama K, Yamaguchi M, Komiyama T, Tanaka S, Araki T, et al. Concurrent two-dimensional radiotherapy and weekly docetaxel in the treatment of stage III non-small cell lung cancer: a good local response but no good survival due to radiation pneumonitis. *Lung Cancer.* 2003;40:79-84
2107. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Kong FM, Bradley JD, Vogelius IS, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:S70-6
2108. Arakawa H, Johkoh T, Sakai F, Kusumoto M, Hataji O, Taguchi O. Exacerbation of radiation fibrosis with erlotinib: another pattern of radiation recall phenomenon. *Jpn J Radiol.* 2011;29:587-9
2109. Ding X, Ji W, Li J, Zhang X, Wang L. Radiation recall pneumonitis induced by chemotherapy after thoracic radiotherapy for lung cancer. *Radiat Oncol.* 2011;6:24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21375774/>
2110. Onal C, Abali H, Koc Z, Kara S. Radiation recall pneumonitis caused by erlotinib after palliative definitive radiotherapy. *Onkologie.* 2012;35:191-4

2111. Yuasa T, Kitsukawa S, Sukegawa G, Yamamoto S, Kudo K, Miyazawa K, et al. Early onset recall pneumonitis during targeted therapy with sunitinib. *BMC Cancer*. 2013;13:3
2112. Awad R, Nott L. Radiation recall pneumonitis induced by erlotinib after palliative thoracic radiotherapy for lung cancer: Case report and literature review. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2016;12:91-5
2113. Chiang CL, Chen YW, Wu MH, Huang HC, Tsai CM, Chiu CH. Radiation recall pneumonitis induced by epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced nonsmall-cell lung cancer. *J Chin Med Assoc*. 2016;79:248-55
2114. Chen X, Sheikh K, Nakajima E, Lin C, Lee J, Hu C, et al. Radiation Versus Immune Checkpoint Inhibitor Associated Pneumonitis: Distinct Radiologic Morphologies. *Oncologist*. 2021;26(10):e1822-e1832. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34251728/>
2115. Zhao J, Yorke E, Li L, Kavanagh B, Li X, Das S, et al. Simple Factors Associated With Radiation-Induced Lung Toxicity After Stereotactic Body Radiation Therapy of the Thorax: A Pooled Analysis of 88 Studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95(5):1357-1366. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27325482/>
2116. Tucker S, Xu T, Paganetti H, Deist T, Verma V, Choi N, et al. Validation of Effective Dose as a Better Predictor of Radiation Pneumonitis Risk Than Mean Lung Dose: Secondary Analysis of a Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;103(2):403-410. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30291994/>
2117. Inoue A, Kunitoh H, Sekine I, Sumi M, Tokuyue K, Saijo N. Radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study of risk factors and the long-term prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49:649-55
2118. Lind PA, Marks LB, Hollis D, Fan M, Zhou SM, Munley MT, et al. Receiver operating characteristic curves to assess predictors of radiation-induced symptomatic lung injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54:340-7
2119. Rancati T, Ceresoli GL, Gagliardi G, Schipani S, Cattaneo GM. Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: a retrospective study. *Radiother Oncol*. 2003;67:275-83
2120. Borst GR, De Jaeger K, Belderbos JS, Burgers SA, Lebesque JV. Pulmonary function changes after radiotherapy in non-small-cell lung cancer patients with long-term disease-free survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62:639-44
2121. Madani I, De Ruyck K, Goeminne H, De Neve W, Thierens H, Van Meerbeeck J. Predicting risk of radiation-induced lung injury. *J Thorac Oncol*. 2007;2:864-74
2122. Palma DA, Senan S, Tsujino K, Barriger RB, Rengan R, Moreno M, et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85:444-50
2123. Franzen L, Bjermer L, Henriksson R, Littbrand B, Nilsson K. Does smoking protect against radiation-induced pneumonitis?. *Int J Radiat Biol*. 1989;56:721-4
2124. Bjermer L, Franzen L, Littbrand B, Nilsson K, Angstrom T, Henriksson R. Effects of smoking and irradiated volume on inflammatory response in the lung of irradiated breast cancer patients evaluated with bronchoalveolar lavage. *Cancer Res*. 1990;50:2027-30
2125. Johansson S, Bjermer L, Franzen L, Henriksson R. Effects of ongoing smoking on the development of radiation-induced pneumonitis in breast cancer and oesophagus cancer patients. *Radiother Oncol*. 1998;49:41-7

2126. Hernando ML, Marks LB, Bentel GC, Zhou SM, Hollis D, Das SK, et al. Radiation-induced pulmonary toxicity: a dose-volume histogram analysis in 201 patients with lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:650-9
2127. Nieder C, Bremnes RM. Effects of smoking cessation on hypoxia and its potential impact on radiation treatment effects in lung cancer patients. *Strahlenther Onkol.* 2008;184:605-9
2128. Andreassen CN, Alsner J, Overgaard J, Herskind C, Haviland J, Owen R, et al. TGFBI polymorphisms are associated with risk of late normal tissue complications in the breast after radiotherapy for early breast cancer. *Radiother Oncol.* 2005;75:18-21
2129. Burstein HJ, Bellon JR, Galper S, Lu HM, Kuter I, Taghian AG, et al. Prospective evaluation of concurrent paclitaxel and radiation therapy after adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy for Stage II or III breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64:496-504
2130. Marks LB, Ten Haken RK, Martel MK. Guest editor's introduction to QUANTEC: a users guide. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76:S1-2
2131. McCarty M, Lillis P, Vukelja S. Azathioprine as a steroid-sparing agent in radiation pneumonitis. *Chest.* 1996;109:1397-1400
2132. Graham MV, Purdy JA, Emami B, Harms W, Bosch W, Lockett MA, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45:323-9
2133. Martin M, Lefaix J, Delanian S. TGF- α 1 and radiation fibrosis: a master switch and a specific therapeutic target?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47:277-290
2134. Rube CE, Uthe D, Schmid KW, Richter KD, Wessel J, Schuck A, et al. Dose-dependent induction of transforming growth factor beta (TGF- β) in the lung tissue of fibrosis-prone mice after thoracic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47:1033-42
2135. Wang LW, Fu XL, Clough R, Sibley G, Fan M, Bentel GC, et al. Can angiotensin-converting enzyme inhibitors protect against symptomatic radiation pneumonitis?. *Radiat Res.* 2000;153:405-10
2136. Chen Y, Williams J, Ding I, Hernady E, Liu W, Smudzin T, et al. Radiation pneumonitis and early circulatory cytokine markers. *Semin Radiat Oncol.* 2002;12:26-33
2137. Holli K, Pitkanen M, Jarvenpaa R, Rajala J, Lahtela S, Hyodynmaa S, et al. Early skin and lung reactions in breast cancer patients after radiotherapy: prospective study. *Radiother Oncol.* 2002;64:163-9
2138. Rube CE, Wilfert F, Uthe D, Konig J, Liu L, Schuck A, et al. Increased expression of pro-inflammatory cytokines as a cause of lung toxicity after combined treatment with gemcitabine and thoracic irradiation. *Radiother Oncol.* 2004;72:231-41
2139. Bentzen SM, Skoczylas JZ, Overgaard M, Overgaard J. Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:918-22
2140. Huang EY, Wang CJ, Chen HC, Sun LM, Fang FM, Yeh SA, et al. Multivariate analysis of pulmonary fibrosis after electron beam irradiation for postmastectomy chest wall and regional lymphatics: evidence for non-dosimetric factors. *Radiother Oncol.* 2000;57:91-6
2141. Schmidberger H, Hermann RM, Hess CF, Emons G. Interactions between radiation and endocrine therapy in breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2003;10:375-88
2142. Koc M. What is the impact of tamoxifen on radiation-induced fibrosis in patients receiving breast-conserving therapy. *J Clin Oncol.* 2007;25:5841; author reply 5844-5

2143. Chang CC, Chi KH, Kao SJ, Hsu PS, Tsang YW, Chang HJ, et al. Upfront gefitinib/erlotinib treatment followed by concomitant radiotherapy for advanced lung cancer: a mono-institutional experience. *Lung Cancer*. 2011;73:189-94
2144. Lind JS, Senan S, Smit EF. Pulmonary toxicity after bevacizumab and concurrent thoracic radiotherapy observed in a phase I study for inoperable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2011;30:e104-8
2145. Wang J, Xia TY, Wang YJ, Li HQ, Li P, Wang JD, et al. Prospective study of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors concurrent with individualized radiotherapy for patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81:e59-65
2146. Zhai Y, Hui Z, Wang J, Zou S, Liang J, Wang X, et al. Concurrent erlotinib and radiotherapy for chemoradiotherapy-intolerant esophageal squamous cell carcinoma patients: results of a pilot study. *Dis Esophagus*. 2013;26:503-9
2147. Zhuang H, Yuan Z, Chang JY, Wang J, Pang Q, Zhao L, et al. Radiation pneumonitis in patients with non-small-cell lung cancer treated with erlotinib concurrent with thoracic radiotherapy. *J Thorac Oncol*. 2014;9:882-5
2148. Bradley JD, Scott CB, Paris KJ, Demas WF, Machtay M, Komaki R, et al. A phase III comparison of radiation therapy with or without recombinant beta-interferon for poor-risk patients with locally advanced non-small-cell lung cancer (RTOG 93-04). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52:1173-9
2149. Theuws JC, Kwa SL, Wagenaar AC, Seppenwoolde Y, Boersma LJ, Damen EM, et al. Prediction of overall pulmonary function loss in relation to the 3-D dose distribution for patients with breast cancer and malignant lymphoma. *Radiother Oncol*. 1998;49:233-43
2150. Theuws JC, Muller SH, Seppenwoolde Y, Kwa SL, Boersma LJ, Hart GA, et al. Effect of radiotherapy and chemotherapy on pulmonary function after treatment for breast cancer and lymphoma: A follow-up study. *J Clin Oncol*. 1999;17:3091-100
2151. Marks L, Hollis D, Munley M, Bentel G, Garipagaoglu M, Fan M, et al. The role of lung perfusion imaging in predicting the direction of radiation-induced changes in pulmonary function tests. *Cancer*. 2000;88(9):2135-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10813726/>
2152. Fan M, Marks L, Hollis D, Bentel G, Anscher M, G S, et al. Can we predict radiation-induced changes in pulmonary function based on the sum of predicted regional dysfunction?. *J Clin Oncol*. 2001;19:543-550
2153. Allen AM, Henning GT, Ten Haken RK, Hayman JA, Martel MK. Do dose-volume metrics predict pulmonary function changes in lung irradiation?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55:921-9
2154. Gopal R, Starkschall G, Tucker SL, Cox JD, Liao Z, Hanus M, et al. Effects of radiotherapy and chemotherapy on lung function in patients with non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56:114-20
2155. Miller KL, Zhou SM, Barrier RC, Shafman T, Folz RJ, Clough RW, et al. Long-term changes in pulmonary function tests after definitive radiotherapy for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56:611-5
2156. Kocak, Borst, Zeng, Zhou, Hollis, Zhang, et al. Prospective assessment of dosimetric/physiologic-based models for predicting radiation pneumonitis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2007;67:178-186

2157. Antonadou D, Coliarakis N, Synodinou M, Athanassiou H, Kouveli A, Verigos C, et al. Randomized phase III trial of radiation treatment +/- amifostine in patients with advanced-stage lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51:915-22
2158. Antonadou D, Throuvalas N, Petridis A, Bolanos N, Sagriotis A, Synodinou M. Effect of amifostine on toxicities associated with radiochemotherapy in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57:402-8
2159. Movsas B, Scott C, Langer C, Werner-Wasik M, Nicolaou N, Komaki R, et al. Randomized trial of amifostine in locally advanced non-small-cell lung cancer patients receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation: radiation therapy oncology group trial 98-01. *J Clin Oncol*. 2005;23:2145-54
2160. Mell LK, Malik R, Komaki R, Movsas B, Swann RS, Langer C, et al. Effect of amifostine on response rates in locally advanced non-small-cell lung cancer patients treated on randomized controlled trials: a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68:111-8
2161. Sasse AD, Clark LG, Sasse EC, Clark OA. Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: results of a meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64:784-91
2162. Cohen EP, Bedi M, Irving AA, Jacobs E, Tomic R, Klein J, et al. Mitigation of late renal and pulmonary injury after hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83:292-6
2163. Cohen EP, Irving AA, Drobyski WR, Klein JP, Passweg J, Talano JA, et al. Captopril to mitigate chronic renal failure after hematopoietic stem cell transplantation: a randomized controlled trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70:1546-51
2164. Wang H, Liao Z, Zhuang Y, Xu T, Nguyen QN, Levy LB, et al. Do angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce the risk of symptomatic radiation pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer after definitive radiation therapy? Analysis of a single-institution database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87:1071-7
2165. Kharofa J, Cohen EP, Tomic R, Xiang Q, Gore E. Decreased risk of radiation pneumonitis with incidental concurrent use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and thoracic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84:238-43
2166. Sio T, Atherton P, Pederson L, Zhen W, Mutter R, Garces Y, et al. Daily Lisinopril vs Placebo for Prevention of Chemoradiation-Induced Pulmonary Distress in Patients With Lung Cancer (Alliance MC1221): A Pilot Double-Blind Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;103(3):686-696. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30395904/>
2167. Small W, James J, Moore T, Fintel D, Lutz S, Movsas B, et al. Utility of the ACE Inhibitor Captopril in Mitigating Radiation-associated Pulmonary Toxicity in Lung Cancer: Results From NRG Oncology RTOG 0123. *Am J Clin Oncol*. 2018;41(4):396-401. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27100959/>
2168. Pagel J, Mohorn M, Kloetzer KH, Fleck M, Wendt T. [The inhalation versus systemic prevention of pneumonitis during thoracic irradiation]. *Strahlenther Onkol*. 1998;174:25-9
2169. Kwon HC, Kim SK, Chung WK, Cho MJ, Kim JS, Kim JS, et al. Effect of pentoxifylline on radiation response of non-small cell lung cancer: a phase III randomized multicenter trial. *Radiother Oncol*. 2000;56:175-9
2170. Misirlioglu CH, Demirkasimoglu T, Kucukplakci B, Sanri E, Altundag K. Pentoxifylline and alpha-tocopherol in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with lung cancer. *Med Oncol*. 2007;24:308-11

2171. d6zturk B, Egehan I, Atavci S, Kitapci M. Pentoxifylline in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with breast and lung cancer: A double-blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58:213-219
2172. Nieder C, Zimmermann FB, Adam M, Molls M. The role of pentoxifylline as a modifier of radiation therapy. *Cancer Treat Rev.* 2005;31:448-55
2173. Moulder JE, Cohen EP. Future strategies for mitigation and treatment of chronic radiation-induced normal tissue injury. *Semin Radiat Oncol.* 2007;17:141-8
2174. Graves PR, Siddiqui F, Anscher MS, Movsas B. Radiation pulmonary toxicity: from mechanisms to management. *Semin Radiat Oncol.* 2010;20:201-7
2175. Movsas B, Vikram B, Hauer-Jensen M, Moulder JE, Basch E, Brown SL, et al. Decreasing the adverse effects of cancer therapy: National Cancer Institute guidance for the clinical development of radiation injury mitigators. *Clin Cancer Res.* 2011;17:222-8
2176. Dy G, Prasad D, Kumar P, Attwood K, Adjei A. A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating Nintedanib Versus Placebo as Prophylaxis Against Radiation Pneumonitis in Patients With Unresectable NSCLC Undergoing Chemoradiation Therapy. *J Thorac Oncol.* 2021;16(3):e19-e20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33641724/>
2177. Richeldi L, du Bois R, Raghu G, Azuma A, Brown K, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2071-82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24836310/>
2178. Maher T, Mayes M, Kreuter M, Volkmann E, Aringer M, Castellvi I, et al. Effect of Nintedanib on Lung Function in Patients With Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: Further Analyses of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(4):671-676. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33142016/>
2179. Antonia S, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919-1929. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28885881/>
2180. Molteni A, Moulder J, Cohen E, Ward W, Fish B, Taylor J, et al. Control of radiation-induced pneumopathy and lung fibrosis by angiotensin-converting enzyme inhibitors and an angiotensin II type 1 receptor blocker. *Int J Radiat Biol.* 2000;76:523-532
2181. Yazici G, Yildiz F, Iskit A, Erdemli E, Surucu S, Firat P, et al. The effect of vitamin D prophylaxis on radiation induced pulmonary damage. *J Radiat Res.* 2011;52:616-21
2182. Herrmann T, Knorr A. Strahlenreaktion der Lunge: Pathogenese-Prevention-Therapie. *Strahlenther Onkol.* 1995;171:490-8
2183. Muraoka T, Bandoh S, Fujita J, Horiike A, Ishii T, Tojo Y, et al. Corticosteroid refractory radiation pneumonitis that remarkably responded to cyclosporin A. *Intern Med.* 2002;41:730-3
2184. Sekine I, Sumi M, Ito Y, Nokihara H, Yamamoto N, Kunitoh H, et al. Retrospective analysis of steroid therapy for radiation-induced lung injury in lung cancer patients. *Radiother Oncol.* 2006;80:93-7
2185. Fu XL, Huang H, Bentel G, Clough R, Jirtle RL, Kong FM, et al. Predicting the risk of symptomatic radiation-induced lung injury using both the physical and biologic parameters V(30) and transforming growth factor beta. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50:899-908
2186. Henkenberens C, Janssen S, Lavae-Mokhtari M, Leni K, Meyer A, Christiansen H, et al. Inhalative steroids as an individual treatment in symptomatic lung cancer patients with

- radiation pneumonitis grade II after radiotherapy - a single-centre experience. *Radiat Oncol.* 2016;11:12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26830686/>
2187. Maranzano E, De Angelis V, Pergolizzi S, Lupattelli M, Frata P, Spagnesi S, et al. A prospective observational trial on emesis in radiotherapy: analysis of 1020 patients recruited in 45 Italian radiation oncology centres. *Radiother Oncol.* 2010;94:36-41
2188. Enblom A, Bergius Axelsson B, Steineck G, Hammar M, Borjeson S. One third of patients with radiotherapy-induced nausea consider their antiemetic treatment insufficient. *Support Care Cancer.* 2009;17:23-32
2189. Ruhlmann C, Jordan K, Jahn F, Maranzano E, Molassiotis A, Dennis K. 2023 Updated MASCC/ESMO Consensus Recommendations: prevention of radiotherapy- and chemoradiotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer.* 2023;32(1):26. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38097904/>
2190. Wang Z, Liu W, Zhang J, Chen X, Wang J, Wang K, et al. Antiemetic prophylaxis for chemoradiotherapy-induced nausea and vomiting in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: a prospective phase II trial. *Strahlenther Onkol.* 2022;198(10):949-957. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35635557/>
2191. Ruhlmann CH, Christensen TB, Dohn LH, Paludan M, Ronnengart E, Halekoh U, et al. Efficacy and safety of fosaprepitant for the prevention of nausea and emesis during 5 weeks of chemoradiotherapy for cervical cancer (the GAND-emesis study): a multinational, randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016
2192. Feyer P, Jahn F, Jordan K. Prophylactic Management of Radiation-Induced Nausea and Vomiting. *Biomed Res Int.* 2015;2015:893013
2193. Li W, van der Velden J, Ganesh V, Vuong S, Raman S, Popovic M, et al. Prophylaxis of radiation-induced nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Palliat Med.* 2017;6(2):104-117. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28249542/>
2194. Wong RK, Paul N, Ding K, Whitehead M, Brundage M, Fyles A, et al. 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist with or without short-course dexamethasone in the prophylaxis of radiation induced emesis: a placebo-controlled randomized trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (SC19). *J Clin Oncol.* 2006;24:3458-64
2195. Spitzer TR, Bryson JC, Cirenza E, Foelber R, Wallerstadt M, Stout C, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled evaluation of oral ondansetron in the prevention of nausea and vomiting associated with fractionated total-body irradiation. *J Clin Oncol.* 1994;12:2432-8
2196. Prentice HG, Cunningham S, Gandhi L, Cunningham J, Collis C, Hamon MD. Granisetron in the prevention of irradiation-induced emesis. *Bone Marrow Transplant.* 1995;15:445-8
2197. Bey P, Wilkinson PM, Resbeut M, Bourdin S, Le Floch O, Hahne W, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of iv dolasetron mesilate in the prevention of radiotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Support Care Cancer.* 1996;4:378-83
2198. Franzen L, Nyman J, Hagberg H, Jakobsson M, Sorbe B, Nyth AL, et al. A randomised placebo controlled study with ondansetron in patients undergoing fractionated radiotherapy. *Ann Oncol.* 1996;7:587-92
2199. Lanciano R, Sherman DM, Michalski J, Preston AJ, Yocom K, Friedman C. The efficacy and safety of once-daily Kytril (granisetron hydrochloride) tablets in the prophylaxis of nausea and emesis following fractionated upper abdominal radiotherapy. *Cancer Invest.* 2001;19:763-72

2200. The final assessment of a randomized double-blind comparative study of ondansetron vs metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting following high-dose upper abdominal irradiation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1991;3(4):241-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1834162/>
2201. Priestman T, Roberts J, Upadhyaya B. A prospective randomized double-blind trial comparing ondansetron versus prochlorperazine for the prevention of nausea and vomiting in patients undergoing fractionated radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1993;5(6):358-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8305355/>
2202. Aass N, Hatun DE, Thoresen M, Fossa SD. Prophylactic use of tropisetron or metoclopramide during adjuvant abdominal radiotherapy of seminoma stage I: a randomised, open trial in 23 patients. *Radiother Oncol*. 1997;45:125-8
2203. Khoo V, Rainford K, Horwich A, Dearnaley D. The effect of antiemetics and reduced radiation fields on acute gastrointestinal morbidity of adjuvant radiotherapy in stage I seminoma of the testis: a randomized pilot study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1997;9(4):252-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9315401/>
2204. Sykes A, Kiltie A, Stewart A. Ondansetron versus a chlorpromazine and dexamethasone combination for the prevention of nausea and vomiting: a prospective, randomised study to assess efficacy, cost effectiveness and quality of life following single-fraction radiotherapy. *Support Care Cancer*. 1997;5(6):500-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9406364/>
2205. Jahn F, Riesner A, Jahn P, Sieker F, Vordermark D, Jordan K. Addition of the Neurokinin-1-Receptor Antagonist (RA) Aprepitant to a 5-Hydroxytryptamine-RA and Dexamethasone in the Prophylaxis of Nausea and Vomiting Due to Radiation Therapy With Concomitant Cisplatin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92:1101-7
2206. Crossen JR, Garwood D, Glatstein E, Neuwelt EA. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. *J Clin Oncol*. 1994;12:627-42
2207. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:109-22
2208. Goldsby RE, Liu Q, Nathan PC, Bowers DC, Yeaton-Massey A, Raber SH, et al. Late-occurring neurologic sequelae in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2010;28:324-31
2209. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE, et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76:S20-7
2210. Mulhern RK, Palmer SL, Reddick WE, Glass JO, Kun LE, Taylor J, et al. Risks of young age for selected neurocognitive deficits in medulloblastoma are associated with white matter loss. *J Clin Oncol*. 2001;19:472-9
2211. Shaw E, Arusell R, Scheithauer B, O'Fallon J, O'Neill B, Dinapoli R, et al. Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2002;20:2267-76
2212. Terziev R, Psimaras D, Marie Y, Feuvret L, Berzero G, Jacob J, et al. Cumulative incidence and risk factors for radiation induced leukoencephalopathy in high grade glioma long term survivors. *Sci Rep*. 2021;11(1):10176. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33986314/>
2213. Welzel G, Steinvorth S, Wenz F. Cognitive effects of chemotherapy and/or cranial irradiation in adults. *Strahlenther Onkol*. 2005;181:141-56

2214. Soussain C, Ricard D, Fike JR, Mazon JJ, Psimaras D, Delattre JY. CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *Lancet*. 2009;374:1639-51
2215. Wong CS, Van der Kogel AJ. Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: implications for neuroprotection. *Mol Interv*. 2004;4:273-84
2216. Ellingson B, Chung C, Pope W, Boxerman J, Kaufmann T. Pseudoprogression, radionecrosis, inflammation or true tumor progression? challenges associated with glioblastoma response assessment in an evolving therapeutic landscape. *J Neurooncol*. 2017;134(3):495-504. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28382534/>
2217. Cross NE, Glantz MJ. Neurologic complications of radiation therapy. *Neurol Clin*. 2003;21:249-77
2218. Giglio P, Gilbert MR. Cerebral radiation necrosis. *Neurologist*. 2003;9:180-8
2219. Chang EL, Wefel JS, Hess KR, Allen PK, Lang FF, Kornguth DG, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:1037-44
2220. DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB. Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology*. 1989;39:789-96
2221. Duffner PK. Long-term effects of radiation therapy on cognitive and endocrine function in children with leukemia and brain tumors. *Neurologist*. 2004;10:293-310
2222. Gehring K, Sitskoorn MM, Aaronson NK, Taphoorn MJ. Interventions for cognitive deficits in adults with brain tumours. *Lancet Neurol*. 2008;7:548-60
2223. Johannesen TB, Lien HH, Hole KH, Lote K. Radiological and clinical assessment of long-term brain tumour survivors after radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2003;69:169-76
2224. Laack NN, Brown PD. Cognitive sequelae of brain radiation in adults. *Semin Oncol*. 2004;31:702-13
2225. Meyers CA, Brown PD. Role and relevance of neurocognitive assessment in clinical trials of patients with CNS tumors. *J Clin Oncol*. 2006;24:1305-9
2226. Roman DD, Sperduto PW. Neuropsychological effects of cranial radiation: current knowledge and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31:983-98
2227. Welzel G, Fleckenstein K, Mai SK, Hermann B, Kraus-Tiefenbacher U, Wenz F. Acute neurocognitive impairment during cranial radiation therapy in patients with intracranial tumors. *Strahlenther Onkol*. 2008;184:647-54
2228. Welzel G, Fleckenstein K, Schaefer J, Hermann B, Kraus-Tiefenbacher U, Mai SK, et al. Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72:1311-8
2229. Monje M, Mizumatsu S, Fike J, Palmer T. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med*. 2002;8(9):955-62. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12161748/>
2230. Balentova S, Adamkov M. Molecular, Cellular and Functional Effects of Radiation-Induced Brain Injury: A Review. *Int J Mol Sci*. 2015;16(11):27796-815. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26610477/>
2231. Esik O, Csere T, Stefanits K, Lengyel Z, Safrany G, Vonoczky K, et al. A review on radiogenic Lhermitte's sign. *Pathol Oncol Res*. 2003;9:115-20
2232. Gemici C. Lhermitte's sign: Review with special emphasis in oncology practice. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010;74:79-86

2233. Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010;96:103-14
2234. Sarin R, Murthy V. Medical decompressive therapy for primary and metastatic intracranial tumours. *Lancet Neurol.* 2003;2:357-65
2235. Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, Grant R, Graus F, Grisold W, et al. EFNS Guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol.* 2006;13:674-81
2236. Chang S, Messersmith H, Ahluwalia M, Andrews D, Brastianos P, Gaspar L, et al. Anticonvulsant Prophylaxis and Steroid Use in Adults With Metastatic Brain Tumors: ASCO and SNO Endorsement of the Congress of Neurological Surgeons Guidelines. *J Clin Oncol.* 2019;37(13):1130-1135. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30883246/>
2237. Hempen C, Weiss E, Hess CF. Dexamethasone treatment in patients with brain metastases and primary brain tumors: do the benefits outweigh the side-effects?. *Support Care Cancer.* 2002;10:322-8
2238. Forsyth PA, Weaver S, Fulton D, Brasher PM, Sutherland G, Stewart D, et al. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. *Can J Neurol Sci.* 2003;30:106-12
2239. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000;54:1886-93
2240. Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH, Lathi E, Choy H, Furie K, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology.* 1996;46:985-91
2241. Kerrigan S, Grant R. Antiepileptic drugs for treating seizures in adults with brain tumours. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD008586
2242. Mikkelsen T, Paleologos NA, Robinson PD, Ammirati M, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010;96:97-102
2243. Perry J, Zinman L, Chambers A, Spithoff K, Lloyd N, Laperriere N. The use of prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumours-a systematic review. *Curr Oncol.* 2006;13:222-9
2244. Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, Gilbert MR. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;CD004424
2245. Nieder C, Ataman F, Price RE, Ang KK. [Biological prevention and/or therapy possibility of radiation myelopathy A discussion of recent perspectives]. *Strahlenther Onkol.* 1999;175:437-43
2246. Butler JM, Case LD, Atkins J, Frizzell B, Sanders G, Griffin P, et al. A phase III, double-blind, placebo-controlled prospective randomized clinical trial of d-threo-methylphenidate HCl in brain tumor patients receiving radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:1496-501
2247. Mehta MP, Rodrigus P, Terhaard CH, Rao A, Suh J, Roa W, et al. Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases. *J Clin Oncol.* 2003;21:2529-36

2248. Mehta MP, Shapiro WR, Phan SC, Gervais R, Carrie C, Chabot P, et al. Motexafin gadolinium combined with prompt whole brain radiotherapy prolongs time to neurologic progression in non-small-cell lung cancer patients with brain metastases: results of a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73:1069-76
2249. Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, Mehta MP, Liebmann J, Illidge T, et al. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:157-65
2250. Scott C, Suh J, Stea B, Nabid A, Hackman J. Improved survival, quality of life, and quality-adjusted survival in breast cancer patients treated with efaproxiral (Efaproxyn) plus whole-brain radiation therapy for brain metastases. *Am J Clin Oncol*. 2007;30:580-7
2251. Tsao MN, Lloyd N, Wong RK, Chow E, Rakovitch E, Laperriere N, et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD003869
2252. Rapp S, Case L, Peiffer A, Naughton M, Chan M, Stieber V, et al. Donepezil for Irradiated Brain Tumor Survivors: A Phase III Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(15):1653-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25897156/>
2253. Brown P, Pugh S, Laack N, Wefel J, Khuntia D, Meyers C, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol*. 2013;15(10):1429-37. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23956241/>
2254. Brown P, Gondi V, Pugh S, Tome W, Wefel J, Armstrong T, et al. Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol*. 2020;38(10):1019-1029. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32058845/>
2255. Belderbos J, De Ruysscher D, De Jaeger K, Koppe F, Lambrecht M, Lievens Y, et al. Phase 3 Randomized Trial of Prophylactic Cranial Irradiation With or Without Hippocampus Avoidance in SCLC (NCT01780675). *J Thorac Oncol*. 2021;16(5):840-849. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33545387/>
2256. Rodredguez de Dios N, Couflago F, Murcia-Mejeda M, Rico-Oses M, Calvo-Crespo P, Samper P, et al. Randomized Phase III Trial of Prophylactic Cranial Irradiation With or Without Hippocampal Avoidance for Small-Cell Lung Cancer (PREMER): A GICOR-GOEC-SEOR Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(28):3118-3127. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34379442/>
2257. Fike JR, Rosi S, Limoli CL. Neural precursor cells and central nervous system radiation sensitivity. *Semin Radiat Oncol*. 2009;19:122-32
2258. Ghia A, Tome WA, Thomas S, Cannon G, Khuntia D, Kuo JS, et al. Distribution of brain metastases in relation to the hippocampus: implications for neurocognitive functional preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68:971-7
2259. Gondi V, Pugh SL, Tome WA, Caine C, Corn B, Kanner A, et al. Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *J Clin Oncol*. 2014;32:3810-6
2260. Gondi V, Tome WA, Mehta MP. Why avoid the hippocampus? A comprehensive review. *Radiation Oncol*. 2010;97:370-6
2261. Greene-Schloesser D, Moore E, Robbins ME. Molecular Pathways : Radiation-induced cognitive impairment. *Clin Cancer Res*. 2013

2262. Monje M. Cranial radiation therapy and damage to hippocampal neurogenesis. *Dev Disabil Res Rev.* 2008;14:238-42
2263. Harth S, Abo-Madyan Y, Zheng L, Siebenlist K, Herskind C, Wenz F, et al. Estimation of intracranial failure risk following hippocampal-sparing whole brain radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2013;109(1):152-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24100152/>
2264. Kundapur V, Ellchuk T, Ahmed S, Gondi V. Risk of hippocampal metastases in small cell lung cancer patients at presentation and after cranial irradiation: a safety profile study for hippocampal sparing during prophylactic or therapeutic cranial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(4):781-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25752392/>
2265. Redmond K, Hales R, Anderson-Keightly H, Zhou X, Kummerlowe M, Sair H, et al. Prospective Study of Hippocampal-Sparing Prophylactic Cranial Irradiation in Limited-Stage Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98(3):603-611. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28581401/>
2266. Jessurun C, Hulsbergen A, de Wit A, Tewarie I, Snijders T, Verhoeff J, et al. The combined use of steroids and immune checkpoint inhibitors in brain metastasis patients: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1261-1272. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33631792/>
2267. Roth P, Wick W, Weller M. Steroids in neurooncology: actions, indications, side-effects. *Curr Opin Neurol.* 2010;23(6):597-602. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20962642/>
2268. Kirste S, Treier M, Wehrle SJ, Becker G, Abdel-Tawab M, Gerbeth K, et al. Boswellia serrata acts on cerebral edema in patients irradiated for brain tumors: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Cancer.* 2011;117:3788-95
2269. Streffer JR, Bitzer M, Schabet M, Dichgans J, Weller M. Response of radiochemotherapy-associated cerebral edema to a phytotherapeutic agent, H15. *Neurology.* 2001;56:1219-21
2270. Lynam LM, Lyons MK, Drazkowski JF, Sirven JI, Noe KH, Zimmerman RS, et al. Frequency of seizures in patients with newly diagnosed brain tumors: a retrospective review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007;109:634-8
2271. Lim DA, Tarapore P, Chang E, Burt M, Chakalian L, Barbaro N, et al. Safety and feasibility of switching from phenytoin to levetiracetam monotherapy for glioma-related seizure control following craniotomy: a randomized phase II pilot study. *J Neurooncol.* 2009;93:349-54
2272. Levin VA, Bidaut L, Hou P, Kumar AJ, Wefel JS, Bekele BN, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of bevacizumab therapy for radiation necrosis of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:1487-95
2273. Dashti S, Kadner R, Folley B, Sheehan J, Han D, Kryscio R, et al. Single low-dose targeted bevacizumab infusion in adult patients with steroid-refractory radiation necrosis of the brain: a phase II open-label prospective clinical trial. *J Neurosurg.* 2022;:1-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35426830/>
2274. Bernhardt D, Kf6nig L, Grosu A, Rieken S, Krieg S, Wick W, et al. DEGRO practical guideline for central nervous system radiation necrosis part 2: treatment. *Strahlenther Onkol.* 2022;: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36038670/>
2275. Feldmeier JJ, Hampson NB. A systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidence based approach. *Undersea Hyperb Med.* 2002;29:4-30
2276. Nieder C, Andratschke N, Astner ST. Experimental concepts for toxicity prevention and tissue restoration after central nervous system irradiation. *Radiat Oncol.* 2007;2:23

2277. Yu T, Zhang Q, Zheng T, Shi H, Liu Y, Feng S, et al. The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. PLoS One. 2016;11(5):e0154499. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27171271/>
2278. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. N Engl J Med. 2016;375:1425-1437
2279. Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, Ma C, Fung S, Alibhai S, et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. J Clin Oncol. 2011;29:362-8
2280. Neal DE, Metcalfe C, Donovan JL, Lane JA, Davis M, Young GJ, et al. Ten-year Mortality, Disease Progression, and Treatment-related Side Effects in Men with Localised Prostate Cancer from the ProtecT Randomised Controlled Trial According to Treatment Received. Eur Urol. 2020;77:320-330
2281. Punnen S, Cowan J, Chan J, Carroll P, Cooperberg M. Long-term health-related quality of life after primary treatment for localized prostate cancer: results from the CaPSURE registry. Eur Urol. 2015;68(4):600-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25242555/>
2282. Ben Charif A, Bouhnik A, Courbie8re B, Rey D, Pre9au M, Bendiane M, et al. Sexual health problems in French cancer survivors 2 years after diagnosis-the national VICAN survey. J Cancer Surviv. 2016;10(3):600-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26685697/>
2283. Seguin L, Touzani R, Bouhnik AD, Charif AB, Marino P, Bendiane MK, et al. Deterioration of Sexual Health in Cancer Survivors Five Years after Diagnosis: Data from the French National Prospective VICAN Survey. Cancers (Basel). 2020;12: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33233583>
2284. Cozzarini C, Rancati T, Badenchini F, Palorini F, Avuzzi B, Degli Esposti C, et al. Baseline status and dose to the penile bulb predict impotence 1 year after radiotherapy for prostate cancer. Strahlenther Onkol. 2016;192:297-304
2285. Incrocci L. Radiotherapy for prostate cancer and sexual health. Transl Androl Urol. 2015;4(2):124-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26813740/>
2286. Rasmusson E, Gunnlaugsson A, Wieslander E, Hf6glund P, Widmark A, Fransson P, et al. Erectile Dysfunction and Absorbed Dose to Penile Base Structures in a Randomized Trial Comparing Ultrahypofractionated and Conventionally Fractionated Radiation Therapy for Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020;107:143-151
2287. Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, Butler WM, Wallner KE, Kurko BS, et al. Erectile function durability following permanent prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009;75:639-48
2288. van der Wielen GJ, Hoogeman MS, Dohle GR, van Putten WL, Incrocci L. Dose-volume parameters of the corpora cavernosa do not correlate with erectile dysfunction after external beam radiotherapy for prostate cancer: results from a dose-escalation trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;71:795-800
2289. Mangar SA, Sydes MR, Tucker HL, Coffey J, Sohaib SA, Gianolini S, et al. Evaluating the relationship between erectile dysfunction and dose received by the penile bulb: using data from a randomised controlled trial of conformal radiotherapy in prostate cancer (MRC RT01, ISRCTN47772397). Radiother Oncol. 2006;80:355-62

2290. Spratt DE, Lee JY, Dess RT, Narayana V, Evans C, Liss A, et al. Vessel-sparing Radiotherapy for Localized Prostate Cancer to Preserve Erectile Function: A Single-arm Phase 2 Trial. *Eur Urol*. 2017;72:617-624
2291. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997;49:822-30
2292. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Pena BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 1999;11:319-26. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10637462>
2293. Wei J, Dunn R, Litwin M, Sandler H, Sanda M. Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology*. 2000;56(6):899-905. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11113727/>
2294. Wortel RC, Incrocci L, Mulhall JP. Reporting Erectile Function Outcomes After Radiation Therapy for Prostate Cancer: Challenges in Data Interpretation. *J Sex Med*. 2017;14:1260-1269
2295. Englert H, Schaefer G, Roll S, Ahlers C, Beier K, Willich S. Prevalence of erectile dysfunction among middle-aged men in a metropolitan area in Germany. *Int J Impot Res*. 2007;19:183-8
2296. Pinkawa M, Fishedick K, Gagel B, Piroth M, Asadpour B, Klotz J, et al. Impact of age and comorbidities on health-related quality of life for patients with prostate cancer: evaluation before a curative treatment. *BMC Cancer*. 2009;9:296. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19703300/>
2297. Briken P, Matthiesen S, Pietras L, Wiessner C, Klein V, Reed GM, et al. Estimating the Prevalence of Sexual Dysfunction Using the New ICD-11 Guidelines. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117:653-658
2298. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54:1063-8
2299. Gaither TW, Awad MA, Osterberg EC, Murphy GP, Allen IE, Chang A, et al. The Natural History of Erectile Dysfunction After Prostatic Radiotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med*. 2017;14:1071-1078
2300. Hunt AA, Choudhury KR, Nukala V, Nolan MW, Ahmad A, Ashcraft KA, et al. Risk of erectile dysfunction after modern radiotherapy for intact prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2021;24:128-134
2301. Loi M, Wortel RC, Francolini G, Incrocci L. Sexual Function in Patients Treated With Stereotactic Radiotherapy For Prostate Cancer: A Systematic Review of the Current Evidence. *J Sex Med*. 2019;16:1409-1420
2302. Vargas CE, Schmidt MQ, Niska JR, Hartsell WF, Keole SR, Doh L, et al. Initial toxicity, quality-of-life outcomes, and dosimetric impact in a randomized phase 3 trial of hypofractionated versus standard fractionated proton therapy for low-risk prostate cancer. *Adv Radiat Oncol*. 2018;3:322-330
2303. Stephens RJ, Thompson LC, Quirke P, Steele R, Grieve R, Couture J, et al. Impact of short-course preoperative radiotherapy for rectal cancer on patients' quality of life: data from the Medical Research Council CR07/National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group C016 randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:4233-9

2304. Li K, He X, Tong S, Zheng Y. Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer surgery in 948 consecutive patients: A prospective cohort study. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47:2087-2092. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33832775>
2305. Long-term outcome of rectal cancer treatment. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13523>. 2008
2306. Marijnen CA, van de Velde CJ, Putter H, van den Brink M, Maas CP, Martijn H, et al. Impact of short-term preoperative radiotherapy on health-related quality of life and sexual functioning in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*. 2005;23:1847-58
2307. Ma B, Gao P, Wang H, Xu Q, Song Y, Huang X, et al. What has preoperative radio(chemo)therapy brought to localized rectal cancer patients in terms of perioperative and long-term outcomes over the past decades? A systematic review and meta-analysis based on 41,121 patients. *Int J Cancer*. 2017;141:1052-1065. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28560805>
2308. Li X, Fu R, Ni H, Du N, Wei M, Zhang M, et al. Effect of Neoadjuvant Therapy on the Functional Outcome of Patients With Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2023;35:e121-e134. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35940977>
2309. Loos M, Quentmeier P, Schuster T, Nitsche U, Gertler R, Keerl A, et al. Effect of preoperative radio(chemo)therapy on long-term functional outcome in rectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:1816-28
2310. Zelefsky MJ, Shasha D, Branco RD, Kollmeier M, Baser RE, Pei X, et al. Prophylactic sildenafil citrate improves select aspects of sexual function in men treated with radiotherapy for prostate cancer. *J Urol*. 2014;192:868-74
2311. Pisansky TM, Pugh SL, Greenberg RE, Pervez N, Reed DR, Rosenthal SA, et al. Tadalafil for prevention of erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer: the Radiation Therapy Oncology Group [0831] randomized clinical trial. *Jama*. 2014;311:1300-7
2312. Schiff JD, Bar-Chama N, Cesaretti J, Stock R. Early use of a phosphodiesterase inhibitor after brachytherapy restores and preserves erectile function. *BJU Int*. 2006;98:1255-8
2313. Candy B, Jones L, Williams R, Tookman A, King M. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of erectile dysfunction secondary to treatments for prostate cancer: findings from a Cochrane systematic review. *BJU Int*. 2008;102:426-31
2314. Yang L, Qian S, Liu L, Pu C, Yuan H, Han P, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors could be efficacious in the treatment of erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int*. 2013;90:339-47
2315. Watkins Bruner D, James J, Bryan C, Pisansky T, Rotman M, Corbett T, et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover trial of treating erectile dysfunction with sildenafil after radiotherapy and short-term androgen deprivation therapy: results of RTOG 0215. *J Sex Med*. 2011;8(4):1228-38. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21235716/>
2316. Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, et al. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol*. 2021;80:333-357
2317. Tsatsou I, Parpa E, Tsilika E, Katsaragakis S, Batistaki C, Dimitriadou E, et al. A Systematic Review of Sexuality and Depression of Cervical Cancer Patients. *J Sex Marital Ther*. 2019;45:739-754

2318. Foerster R, Schnetzke L, Bruckner T, Arians N, Rief H, Debus J, et al. Prognostic factors for long-term quality of life after adjuvant radiotherapy in women with endometrial cancer. *Strahlenther Onkol.* 2016;192:895-904
2319. Mejia-Gomez J, Petrovic I, Doherty M, Kennedy E, Wolfman W, Jacobson M, et al. Sexual dysfunction in female patients with anal cancer treated with curative intent: A systematic review of the literature. *Radiother Oncol.* 2023;178:109437
2320. Hofsjo A, Bohm-Starke N, Blomgren B, Jahren H, Steineck G, Bergmark K. Radiotherapy-induced vaginal fibrosis in cervical cancer survivors. *Acta Oncol.* 2017;56:661-666. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28084859>
2321. Marshall DC, Tarras ES, Ali A, Bloom J, Torres MA, Kahn JM. Female erectile tissues and sexual dysfunction after pelvic radiotherapy: A scoping review. *CA Cancer J Clin.* 2022;72:353-359. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35298025>
2322. Kirchheiner K, Nout RA, Tanderup K, Lindegaard JC, Westerveld H, Haie-Meder C, et al. Manifestation pattern of early-late vaginal morbidity after definitive radiation (chemo)therapy and image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer: an analysis from the EMBRACE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89:88-95. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24725693>
2323. Kirchheiner K, Nout RA, Czajka-Pepl A, Ponocny-Seliger E, Sturdza AE, Dimopoulos JC, et al. Health related quality of life and patient reported symptoms before and during definitive radio(chemo)therapy using image-guided adaptive brachytherapy for locally advanced cervical cancer and early recovery - a mono-institutional prospective study. *Gynecol Oncol.* 2015;136:415-23
2324. Kirchheiner K, Nout RA, Lindegaard JC, Haie-Meder C, Mahantshetty U, Segedin B, et al. Dose-effect relationship and risk factors for vaginal stenosis after definitive radio(chemo)therapy with image-guided brachytherapy for locally advanced cervical cancer in the EMBRACE study. *Radiother Oncol.* 2016;118:160-6. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26780997>
2325. Law E, Kelvin JF, Thom B, Riedel E, Tom A, Carter J, et al. Prospective study of vaginal dilator use adherence and efficacy following radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2015;116:149-55. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26164775>
2326. Mirabeau-Beale K, Hong TS, Niemierko A, Ancukiewicz M, Blaszkowsky LS, Crowley EM, et al. Clinical and treatment factors associated with vaginal stenosis after definitive chemoradiation for anal canal cancer. *Pract Radiat Oncol.* 2015;5:e113-e118. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25424587>
2327. Son CH, Law E, Oh JH, Apte AP, Yang TJ, Riedel E, et al. Dosimetric Predictors of Radiation-Induced Vaginal Stenosis After Pelvic Radiation Therapy for Rectal and Anal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92:548-54
2328. Sorbe B, Straumits A, Karlsson L. Intravaginal high-dose-rate brachytherapy for stage I endometrial cancer: a randomized study of two dose-per-fraction levels. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62:1385-9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16029797>
2329. Martins J, Vaz AF, Grion RC, Costa-Paiva L, Baccaro LF. Topical estrogen, testosterone, and vaginal dilator in the prevention of vaginal stenosis after radiotherapy in women with cervical cancer: a randomized clinical trial. *BMC Cancer.* 2021;21:682
2330. Cerentini TM, Schlöföttgen J, Viana da Rosa P, La Rosa VL, Vitale SG, Giampaolino P, et al. Clinical and Psychological Outcomes of the Use of Vaginal Dilators After Gynaecological Brachytherapy: a Randomized Clinical Trial. *Adv Ther.* 2019;36:1936-1949

2331. Hanlon A, Small W, Strauss J, Lin LL, Hanisch L, Huang L, et al. Dilator Use After Vaginal Brachytherapy for Endometrial Cancer: A Randomized Feasibility and Adherence Study. *Cancer Nurs.* 2018;41:200-209
2332. Robinson JW, Faris PD, Scott CB. Psychoeducational group increases vaginal dilation for younger women and reduces sexual fears for women of all ages with gynecological carcinoma treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44:497-506
2333. Miles T, Johnson N. Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014:CD007291. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25198150>
2334. Haddad NC, Soares Brollo LC, Pinho Oliveira MA, Bernardo-Filho M. Diagnostic Methods for Vaginal Stenosis and Compliance to Vaginal Dilator Use: A Systematic Review. *J Sex Med.* 2021;18:493-514
2335. Bakker RM, ter Kuile MM, Vermeer WM, Nout RA, Mens JW, van Doorn LC, et al. Sexual rehabilitation after pelvic radiotherapy and vaginal dilator use: consensus using the Delphi method. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24:1499-506. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25248115>
2336. S3-Leitlinie Endometriumkarzinom. Langversion 2.0, 2022, AWMF-Registernummer: 032/034-OL. 2022
2337. Abu-Rustum N, Yashar C, Arend R, Barber E, Bradley K, Brooks R, et al. Uterine Neoplasms, Version 12023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023;21(2):181-209. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36791750/>
2338. Lee Y, Chung H, Kim J, Park N, Song Y, Kang S. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):922-927. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21422866/>
2339. Wierzbicka A, Mankowska-Wierzbicka D, Cieslewicz S, Stelmach-Mardas M, Mardas M. Interventions Preventing Vaginitis, Vaginal Atrophy after Brachytherapy or Radiotherapy Due to Malignant Tumors of the Female Reproductive Organs-A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33918070>
2340. Urvayl\u0131o\u011flu A, Kutlutfcrkan S, K\u0131l\u0131e7 D. Effect of Kegel exercises on the prevention of urinary and fecal incontinence in patients with prostate cancer undergoing radiotherapy. *Eur J Oncol Nurs.* 2021;51:101913. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33639454/>
2341. Dieperink K, Johansen C, Hansen S, Wagner L, Andersen K, Minet L, et al. The effects of multidisciplinary rehabilitation: RePCa-a randomised study among primary prostate cancer patients. *Br J Cancer.* 2013;109(12):3005-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24169342/>
2342. Ferne\u00cdez R, Garceda-Hermoso A, Solera-Martednez M, Correa M, Morales A, Martednez-Vizcaedno V. Improvement of continence rate with pelvic floor muscle training post-prostatectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Urol Int.* 2015;94(2):125-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25427689/>
2343. Merrick G, Butler W, Wallner K, Lief J, Galbreath R. Prophylactic versus therapeutic alpha-blockers after permanent prostate brachytherapy. *Urology.* 2002;60(4):650-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12385927/>
2344. Elshaikh M, Ulchaker J, Reddy C, Angermeier K, Klein E, Chehade N, et al. Prophylactic tamsulosin (Flomax) in patients undergoing prostate 125I brachytherapy for prostate

- carcinoma: final report of a double-blind placebo-controlled randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(1):164-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15850917/>
2345. Merrick G, Butler W, Wallner K, Allen Z, Galbreath R, Lief J. Brachytherapy-related dysuria. *BJU Int.* 2005;95(4):597-602. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15705087/>
2346. Tsumura H, Satoh T, Ishiyama H, Tabata K, Kotani S, Minamida S, et al. Comparison of prophylactic naftopidil, tamsulosin, and silodosin for 125I brachytherapy-induced lower urinary tract symptoms in patients with prostate cancer: randomized controlled trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(4):e385-92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21664068/>
2347. Oyama N, Aoki Y, Ito H, Miwa Y, Akino H, Sato Y, et al. Alpha 1-adrenoceptor blocker may improve not only voiding but also storage lower urinary tract symptoms caused by (125) I brachytherapy for prostate cancer. *ISRN Urol.* 2014;2014:140654. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25006516/>
2348. Shimizu N, Minami T, Sugimoto K, Saito Y, Yamamoto Y, Hayashi T, et al. Efficacy of silodosin in patients undergoing brachytherapy: a randomized trial involving a pressure flow study. *World J Urol.* 2014;32(6):1423-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24435207/>
2349. Tanaka N, Torimoto K, Asakawa I, Miyake M, Anai S, Hirayama A, et al. Use of alpha-1 adrenoceptor antagonists in patients who underwent low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer - a randomized controlled trial of silodosin versus naftopidil. *Radiat Oncol.* 2014;9:302. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25544509/>
2350. Tsirkas K, Zygogianni A, Kougioumtzopoulou A, Kouloulis V, Liakouli Z, Papatsoris A, et al. A-blockers for the management of lower urinary tract symptoms in patients with prostate cancer treated with external beam radiotherapy: a randomized controlled study. *World J Urol.* 2021;39(6):1805-1813. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32776244/>
2351. Yan M, Xue P, Wang K, Gao G, Zhang W, Sun F. Does combination therapy with tamsulosin and trospium chloride improve lower urinary tract symptoms after SEEDS brachytherapy for prostate cancer compared with tamsulosin alone? : A prospective, randomized, controlled trial. *Strahlenther Onkol.* 2017;193(9):714-721. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28612083/>
2352. Bittner N, Merrick G, Brammer S, Niehaus A, Wallner K, Butler W, et al. Role of trospium chloride in brachytherapy-related detrusor overactivity. *Urology.* 2008;71(3):460-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18342187/>
2353. Jaszczynski J, Kojas Z, Stelmach A, Wohad A, Uchacz E, Heinze S, et al. Post-Irradiation Bladder Syndrome After Radiotherapy of Malignant Neoplasm of Small Pelvis Organs: An Observational, Non-Interventional Clinical Study Assessing VESicare/Solifenacin Treatment Results. *Med Sci Monit.* 2016;22:2691-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27474270/>
2354. Crook J, Patil N, Wallace K, Borg J, Zhou D, Ma C, et al. A phase III randomized trial of the timing of meloxicam with iodine-125 prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(2):496-501. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20350785/>
2355. Tanaka N, Torimoto K, Asakawa I, Miyake M, Anai S, Nakai Y, et al. Comparison of chronological changes in urinary function in patients who underwent low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer-A randomized controlled trial of alpha-1 adrenoceptor antagonist alone versus combination with cyclooxygenase-2 inhibitor. *Brachytherapy.* 2018;17(3):537-543. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29402711/>

2356. Coleman C, Kelly L, Riese Daly N, Beard C, Kaplan I, Lamb C, et al. Phase III study of ibuprofen versus placebo for radiation-induced genitourinary side effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54(1):191-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12182991/>
2357. Feigenberg S, Wolk K, Yang C, Morris C, Zlotecki R. Celecoxib to decrease urinary retention associated with prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2003;2(2):103-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15062148/>
2358. Oscarsson N, Mfcller B, Rose9n A, Lodding P, Mf6lne J, Giglio D, et al. Radiation-induced cystitis treated with hyperbaric oxygen therapy (RICH-ART): a randomised, controlled, phase 2-3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(11):1602-1614. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31537473/>
2359. Narrative review of hyperbaric oxygen therapy for radiation induced hemorrhagic cystitis. 2:3
2360. Herst P, Aumata A, Sword V, Jones R, Purdie G, Costello S. Cranberry capsules are not superior to placebo capsules in managing acute non-haemorrhagic radiation cystitis in prostate cancer patients: A phase III double blinded randomised placebo controlled clinical trial. *Radiother Oncol*. 2020;149:117-123. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32413530/>
2361. Campbell G, Pickles T, D'yachkova Y. A randomised trial of cranberry versus apple juice in the management of urinary symptoms during external beam radiation therapy for prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003;15(6):322-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14524485/>
2362. Cowan C, Hutchison C, Cole T, Barry S, Paul J, Reed N, et al. A randomised double-blind placebo-controlled trial to determine the effect of cranberry juice on decreasing the incidence of urinary symptoms and urinary tract infections in patients undergoing radiotherapy for cancer of the bladder or cervix. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2012;24(2):e31-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21703829/>
2363. Hamilton K, Bennett N, Purdie G, Herst P. Standardized cranberry capsules for radiation cystitis in prostate cancer patients in New Zealand: a randomized double blinded, placebo controlled pilot study. *Support Care Cancer*. 2015;23(1):95-102. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24993395/>
2364. Sanchiz F, Mille1 A, Artola N, Julie0 J, Moya L, Pedro A, et al. Prevention of radioinduced cystitis by orgotein: a randomized study. *Anticancer Res*. 1996;16(4A):2025-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8712737/>
2365. Yu Y, Kang M, Choi C, Shin H, Oh J, Park D. Clinical efficacy of combination therapy with an alpha blocker and low-dose sildenafil on post-therapy lower urinary tract symptoms after low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer. *World J Urol*. 2016;34(9):1269-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26868648/>
2366. Nakai Y, Tanaka N, Asakawa I, Miyake M, Anai S, Torimoto K, et al. Mirabegron Reduces Urinary Frequency and Improves Overactive Bladder Symptoms at 3 Months After. *Urology*. 2022;161:87-92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34973240/>
2367. Mader I, Ffcrst-Weger P, Mader R, Nogler-Semenitz E, Wassertheurer S. Extravasation of Cytotoxic Agents, Compendium for Prevention and Management. 2010;2
2368. Le A, Patel S. Extravasation of Noncytotoxic Drugs: A Review of the Literature. *Ann Pharmacother*. 2014;48(7):870-886. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24714850/>
2369. Ferrari L, Dinoi G, Saibene G, Re B, Balzarini A, Giordano L, et al. Cytotoxic extravasation: an issue disappearing or a problem without solution?. *Tumori*. 2016;2016(3):290-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27032703/>

2370. Ehmke N. Chemotherapy Extravasation: Incidence of and Factors Associated With Events in a Community Cancer Center. *Clin J Oncol Nurs*. 2021;25(6):680-686. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34800094/>
2371. Mader I, Ffcrst-Weger P, Mader R, Nogler-Semenitz E, Wassertheurer S. Paravasation von Zytostatika - Ein Kompendium ffor Pre4vention und Therapie - , Zweite, vollste4ndig fcbearbeitete und erweiterte Auflage. 2006
2372. Jackson-Rose J, Del Monte J, Groman A, Dial L, Atwell L, Graham J, et al. Chemotherapy Extravasation: Establishing a National Benchmark for Incidence Among Cancer Centers. *Clin J Oncol Nurs*. 2017;21(4):438-445. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28738039/>
2373. Biffi R, Pozzi S, Agazzi A, Pace U, Floridi A, Cenciarelli S, et al. Use of totally implantable central venous access ports for high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation: results of a monocentre series of 376 patients. *Ann Oncol*. 2004;15:296-300
2374. Narducci F, Jean-Laurent M, Boulanger L, El Bedoui S, Mallet Y, Houpeau JL, et al. Totally implantable venous access port systems and risk factors for complications: a one-year prospective study in a cancer centre. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37:913-8
2375. Haslik W, Hacker S, Felberbauer FX, Thallinger C, Bartsch R, Kornauth C, et al. Port-a-Cath extravasation of vesicant cytotoxics: surgical options for a rare complication of cancer chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41:378-85
2376. Pluschnig U, Haslik W, Bayer G, Soleiman A, Bartsch R, Lamm W, et al. Outcome of chemotherapy extravasation in a large patient series using a standardised management protocol. *Support Care Cancer*. 2015;23:1741-8
2377. Langer SW, Sehested M, Jensen PB. Anthracycline extravasation: a comprehensive review of experimental and clinical treatments. *Tumori*. 2009;95:273-82
2378. Ener RA, Meglathery SB, Styler M. Extravasation of systemic hemato-oncological therapies. *Ann Oncol*. 2004;15:858-62
2379. Jordan K, Behlendorf T, Surov A, Kegel T, Maher G, Wolf HH. Venous access ports: frequency and management of complications in oncology patients. *Onkologie*. 2008;31:404-10
2380. Perez Fidalgo JA, Garcia Fabregat L, Cervantes A, Margulies A, Vidall C, Roila F. Management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii167-73
2381. de Wit M, Ortner P, Lipp HP, Sehouli J, Untch M, Ruhnke M, et al. Management of cytotoxic extravasation - ASORS expert opinion for diagnosis, prevention and treatment. *Onkologie*. 2013;36:127-35
2382. Boulanger J, Ducharme A, Dufour A, Fortier S, Almanric K. Management of the extravasation of anti-neoplastic agents. *Support Care Cancer*. 2015;23:1459-71
2383. Jordan K, Grothe W, Schmoll H. [Extravasation of chemotherapeutic agents: prevention and therapy]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2005;130(1-2):33-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15619172/>
2384. Flemmer L, Chan J. A pediatric protocol for management of extravasation injuries. *Pediatr Nurs*. 19(4):355-8, 424. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8414723/>
2385. McCullen K, Pieper B. A retrospective chart review of risk factors for extravasation among neonates receiving peripheral intravascular fluids. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 33(2):133-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16572012/>

2386. Millam D. Managing complications of iv therapy (continuing education credit). Nursing. 1988;18(3):34-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3352974/>
2387. Gopalakrishnan P, Goel N, Banerjee S. Saline irrigation for the management of skin extravasation injury in neonates. Cochrane Database Syst Rev. 2017;7:CD008404. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28724193/>
2388. Corbett M, Marshall D, Harden M, Oddie S, Phillips R, McGuire W. Treatment of extravasation injuries in infants and young children: a scoping review and survey. Health Technol Assess. 2018;22(46):1-112. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30175709/>
2389. Kim J, Park J, Lee H, Cheon Y. Guidelines for the management of extravasation. J Educ Eval Health Prof. 2020;17:21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32668826/>
2390. Kreidieh F, Moukadem H, El Saghir N. Overview, prevention and management of chemotherapy extravasation. World J Clin Oncol. 2016;7(1):87-97. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26862492/>
2391. Little M, Dupre S, Wormald J, Gardiner M, Gale C, Jain A. Surgical intervention for paediatric infusion-related extravasation injury: a systematic review. BMJ Open. 2020;10(8):e034950. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32764083/>
2392. Mieczkowska K, Deutsch A, Amin B, Mir A, Abraham R, Balagula Y, et al. Mitomycin extravasation injury: A case series. JAAD Case Rep. 2021;15:69-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34409144/>
2393. Grynszpan R, Niemeyer-Corbellini JP, Lopes MS, Ramos-e-Silva M. Bleomycin-induced flagellate dermatitis. BMJ Case Rep. 2013;2013
2394. Schummer C, Winkler Y, Tittelbach J, Grimm MO, Elsner P. [Flagellate dermatitis after bleomycin chemotherapy in a patient with malignant germ cell tumor]. Dtsch Med Wochenschr. 2014;139:84-6
2395. Collins JA. Hypersensitivity reaction to doxorubicin. Drug Intell Clin Pharm. 1984;18:402-3
2396. Curran CF, Luce JK, Page JA. Doxorubicin-associated flare reactions. Oncol Nurs Forum. 1990;17:387-9
2397. Banerji A, Lax T, Guyer A, Hurwitz S, Camargo CA, Long AA. Management of hypersensitivity reactions to Carboplatin and Paclitaxel in an outpatient oncology infusion center: a 5-year review. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2:428-33
2398. Picard M, Castells MC. Re-visiting Hypersensitivity Reactions to Taxanes: A Comprehensive Review. Clin Rev Allergy Immunol. 2014
2399. Kazandjieva J, Gergovska M, Darlenski R, Marina S, Broshtilova V, Balabanova M, et al. Recall dermatitis after systemic treatment with paclitaxel. Int J Dermatol. 2010;49:956-9
2400. Burris H, Hurtig J. Radiation recall with anticancer agents. Oncologist. 2010;15(11):1227-37. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21045191/>
2401. McGovern K, Ghaly M, Esposito M, Barnaby K, Seetharamu N. Radiation recall pneumonitis in the setting of immunotherapy and radiation: a focused review. Future Sci OA. 2019;5(5):FSO378. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31245041/>
2402. Greliak A, Le Guern A, Bataille M, Lebas D, Wiart T, Modiano P. [Vemurafenib-induced radiation recall dermatitis]. Ann Dermatol Venerol. 2019;146(5):382-384. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30981540/>

2403. Sasaki K, Iinuma S, Fujii M, Shibuya T, Kanno K, Honma M, et al. Radiation recall dermatitis induced by mogamulizumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(2):e107-e108. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31660660/>
2404. Wang Y, Tian X, Zhu L, Bai X, Zhao R. Concomitant Radiation Recall Dermatitis and Radiation Recall Pneumonitis Induced by Pembrolizumab. *J Thorac Oncol*. 2020;15(10):e160-e162. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32981602/>
2405. McKay M, Foster R. Radiation recall reactions: An oncologic enigma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;168:103527. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34808375/>
2406. Thore P, Godbert B, Petit I, Chaouat A. Radiation Recall Pneumonitis in A Patient Treated by Nivolumab for Non-Small Cell Lung Cancer, No Relapse with Rechallenge. 2018
2407. Dawe RS, Ibbotson SH. Drug-induced photosensitivity. *Dermatol Clin*. 2014;32:363-8, ix
2408. Heinzerling L, Eigentler T, Fluck M, Hassel J, Heller-Schenck D, Leipe J, et al. Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. *ESMO Open*. 2019;4(3):e000491. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31231568/>
2409. Goolsby TV, Lombardo FA. Extravasation of chemotherapeutic agents: prevention and treatment. *Semin Oncol*. 2006;33:139-43
2410. Kurul S, Saip P, Aydin T. Totally implantable venous-access ports: local problems and extravasation injury. *Lancet Oncol*. 2002;3:684-92
2411. Bozkurt AK, Uzel B, Akman C, Ozguroglu M, Molinas Mandel N. Intrathoracic extravasation of antineoplastic agents: case report and systematic review. *Am J Clin Oncol*. 2003;26:121-3
2412. Ciafre L, Bigbee M, Stallings H, Strom C, Reiser P, Graham E, et al. The prevention of anticancer therapy extravasation events in the oncology clinic infusion patient: A quality improvement study. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38:192-192. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.29_suppl.192
2413. Wengstrom Y, Margulies A. European Oncology Nursing Society extravasation guidelines. *Eur J Oncol Nurs*. 2008;12:357-61
2414. Dorr RT. Antidotes to vesicant chemotherapy extravasations. *Blood Rev*. 1990;4:41-60
2415. Markman M. Toxicities of the platinum antineoplastic agents. *Expert Opin Drug Saf*. 2003;2(6):597-607. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14585068/>
2416. Kahler KC, Mustroph D, Hauschild A. Current recommendations for prevention and therapy of extravasation reactions in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7:21-8
2417. Lane P, Vichi P, Bain DL, Tritton TR. Temperature dependence studies of adriamycin uptake and cytotoxicity. *Cancer Res*. 1987;47:4038-42
2418. Doellman D, Hadaway L, Bowe-Geddes LA, Franklin M, LeDonne J, Papke-O'Donnell L, et al. Infiltration and extravasation: update on prevention and management. *J Infus Nurs*. 2009;32:203-11
2419. Fontaine C, Noens L, Pierre P, De Greve J. Savene(R) (dexrazoxane) use in clinical practice. *Support Care Cancer*. 2012;20:1109-12
2420. Mouridsen HT, Langer SW, Buter J, Eidtmann H, Rosti G, de Wit M, et al. Treatment of anthracycline extravasation with Savene (dexrazoxane): results from two prospective clinical multicentre studies. *Ann Oncol*. 2007;18:546-50
2421. Lebrede L, Barrie R, Woltering EA. DMSO protects against adriamycin-induced tissue necrosis. *J Surg Res*. 1992;53:62-5

2422. Lawrence HJ, Walsh D, Zapotowski KA, Denham A, Goodnight SH, Gandara DR. Topical dimethylsulfoxide may prevent tissue damage from anthracycline extravasation. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1989;23:316-8
2423. de Lemos ML, Walisser S. Management of extravasation of oxaliplatin. *J Oncol Pharm Pract.* 2005;11:159-62
2424. Langer SW, Thougard AV, Sehested M, Jensen PB. Treatment of anthracycline extravasation in mice with dexrazoxane with or without DMSO and hydrocortisone. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006;57:125-8
2425. Bertelli G, Gozza A, Forno GB, Vidili MG, Silvestro S, Venturini M, et al. Topical dimethylsulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: a prospective clinical study. *J Clin Oncol.* 1995;13:2851-5
2426. Olver IN, Aisner J, Hament A, Buchanan L, Bishop JF, Kaplan RS. A prospective study of topical dimethyl sulfoxide for treating anthracycline extravasation. *J Clin Oncol.* 1988;6:1732-5
2427. Mullin S, Beckwith M, Tyler L. Prevention and management of antineoplastic extravasation injury. *Hosp Pharm.* 2000;57-76
2428. Bertelli G, Dini D, Forno G, Gozza A, Silvestro S, Venturini M, et al. Hyaluronidase as an antidote to extravasation of Vinca alkaloids: clinical results. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1994;120(8):505-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8207052/>
2429. Cicchetti S, Jemec B, Gault DT. Two case reports of vinorelbine extravasation: management and review of the literature. *Tumori.* 2000;86:289-92
2430. Bertelli G, Cafferata M, Ardizzoni A, Gozza A, Rosso R, Dini D. Skin ulceration potential of paclitaxel in a mouse skin model in vivo. *Cancer.* 1997;79(11):2266-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9179078/>
2431. Kompendium Internistische Onkologie Standards in Diagnostik und Therapie. Teil I: Epidemiologie, Tumorbilogie, Zytostatika, Prinzipien der Tumorthherapie, Supportive Maßnahmen. 2006;4. Auflage
2432. Dorr RT, Soble M, Alberts DS. Efficacy of sodium thiosulfate as a local antidote to mechlorethamine skin toxicity in the mouse. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1988;22:299-302
2433. Marshall RF, Arthaud LE, MacDonald JR. Evaluation of antidotes for extravasation injury produced by 6-hydroxymethylacylfulvene (MGI 114), a novel cytotoxic antitumor agent, in an intradermal toxicity model in rats. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2000;45:397-401
2434. Jimenez-Pulido I, Albert-Mared M, Conde-Estevez D, San Jose-Ruiz B, Gil-Lemus M, Cercf3s-Lleted A, et al. GEDEFO-SEFH management of antineoplastic extravasations survey results. *J Oncol Pharm Pract.* 2024;30(1):67-77. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37032471/>
2435. Dorr RT, Alberts DS, Chen HS. The limited role of corticosteroids in ameliorating experimental doxorubicin skin toxicity in the mouse. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1980;5:17-20
2436. Kretzschmar A, Pink D, Thuss-Patience P, Df6rken B, Reichert P, Eckert R. Extravasations of oxaliplatin. *J Clin Oncol.* 2003;21(21):4068-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14581435/>
2437. Boesen C, Nielsen S. [Reversible tissue damage after paravasal infusion of oxaliplatin]. *Ugeskr Laeger.* 2015;177(4):V07140390. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25613210/>

2438. Hernando J, Riera-Arnau J, Roca M, Garcia A, Capdevila J. Cervical dissecting extravasation of oxaliplatin: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2022;16(3):60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35127085/>
2439. Ohisa K, Yamana H, Morita K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Association between subcutaneous steroid injection for extravasation of vesicant anticancer drugs and skin ulcers requiring surgery. *Eur J Oncol Nurs*. 2022;58:102119. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35358899/>
2440. Kraft A, Weinig S, Edinger M, Berger D, Winterhalter B. Anthrazyklin-Extravasate. *der Onkologe*. 2000
2441. von Heimbürg D, Pallua N. [Early and late treatment of iatrogenic injection damage]. *Chirurg*. 1998;69:1378-82
2442. Napoli P, Corradino B, Badalamenti G, Tripoli M, Vieni S, Furfaro MF, et al. Surgical treatment of extravasation injuries. *J Surg Oncol*. 2005;91:264-8; discussion 268-9
2443. Mas V, Simon A, Presedo A, Mallet C, Ilharreborde B, Jehanno P. Upper limb extravasation of cytotoxic drugs: results of the saline washout technique in children. *J Child Orthop*. 2020;14(3):230-235. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMID/32582391/>
2444. Dionyssiou D, Chantes A, Gravvanis A, Demiri E. The wash-out technique in the management of delayed presentations of extravasation injuries. *J Hand Surg Eur Vol*. 2011;36:66-9
2445. Steiert A, Hille U, Burke W, Gohritz A, Zilz S, Herold C, et al. Subcutaneous wash-out procedure (SWOP) for the treatment of chemotherapeutic extravasations. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery: JPRAS*. 2011;64:240-7
2446. Shenaq SM, Abbase EH, Friedman JD. Soft-tissue reconstruction following extravasation of chemotherapeutic agents. *Surg Oncol Clin N Am*. 1996;5:825-45
2447. Schummer W, Schummer C, Gerold M. The placement of central venous catheters is a technically challenging procedure with various risks and well-known complications. *Nutr Clin Pract*. 2003;18:102-3
2448. Surov A, Jordan K, Buerke M, Arnold D, John E, Spielmann RP, et al. Port catheter insufficiency: incidence and clinical-radiological correlations. *Onkologie*. 2008;31:455-61
2449. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39:4073-4126. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34724392>
2450. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbone F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33:1217-1238. URL: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)04187-4/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04187-4/pdf)
2451. Naing A, Hajar J, Gulley J, Atkins M, Ciliberto G, Meric-Bernstam F, et al. Strategies for improving the management of immune-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33310772/>
2452. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021;9:e002435. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34172516>
2453. Tang SQ, Tang LL, Mao YP, Li WF, Chen L, Zhang Y, et al. The Pattern of Time to Onset and Resolution of Immune-Related Adverse Events Caused by Immune Checkpoint Inhibitors in

- Cancer: A Pooled Analysis of 23 Clinical Trials and 8,436 Patients. *Cancer Res Treat.* 2021;53:339-354. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33171025>
2454. Owen C, Bai X, Quah T, Lo S, Allayous C, Callaghan S, et al. Delayed immune-related adverse events with anti-PD-1-based immunotherapy in melanoma. *Ann Oncol.* 2021;32(7):917-925. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33798657/>
2455. Haanen J, Ernstoff MS, Wang Y, Menzies AM, Puzanov I, Grivas P, et al. Autoimmune diseases and immune-checkpoint inhibitors for cancer therapy: review of the literature and personalized risk-based prevention strategy. 2020;31:724-744
2456. Kostine M, Finckh A, Bingham CO, Visser K, Leipe J, Schulze-Koops H, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:36-48. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7788064/pdf/annrheumdis-2020-217139.pdf>
2457. Hoa S, Laaouad L, Roberts J, Ennis D, Ye C, Al Jumaily K, et al. Preexisting autoimmune disease and immune-related adverse events associated with anti-PD-1 cancer immunotherapy: a national case series from the Canadian Research Group of Rheumatology in Immuno-Oncology. *Cancer Immunol Immunother.* 2021;70:2197-2207. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00262-021-02851-5.pdf>
2458. Panhaleux M, Espitia O, Terrier B, Manson G, Maria A, Humbert S, et al. Anti-programmed death ligand 1 immunotherapies in cancer patients with pre-existing systemic sclerosis: A postmarketed phase IV safety assessment study. *Eur J Cancer.* 2022;160:134-139
2459. Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade in Patients with Cancer: A Systematic Review of Case Reports. *PLoS One.* 2016;11:e0160221. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27472273>
2460. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong ANM, Park JJ, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Annals of Oncology.* 2017;28:368-376. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27687304/>
2461. Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, Carlino MS, Khushalani NI, Ye F, et al. Ipilimumab therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders. *JAMA Oncology.* 2016;2:234-240. URL: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85003054266&doi=10.1001%2fjamaoncol.2015.4368&partnerID=40&md5=d37338f1b1f503254b79e18ee56e1b33>
2462. Muntyanu A, Netchiporouk E, Gerstein W, Gniadecki R, Litvinov IV. Cutaneous Immune-Related Adverse Events (irAEs) to Immune Checkpoint Inhibitors: A Dermatology Perspective on Management. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery.* 2021;25:59-76. URL: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85088982767&doi=10.1177%2f1203475420943260&partnerID=40&md5=ef02d8da37a47a70615d8779ca652966>, <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1203475420943260>
2463. Tang K, Tiu BC, Wan G, Zhang S, Nguyen N, Leung B, et al. Pre-Existing Autoimmune Disease and Mortality in Patients Treated with Anti-PD-1 and Anti-PD-L1 Therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2022;114:1200-1202. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35188215>
2464. Tison A, Que9re9 G, Misery L, Funck-Brentano E, Danlos FX, Routier E, et al. Safety and Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Cancer and Preexisting Autoimmune Disease: A Nationwide, Multicenter Cohort Study. *Arthritis and Rheumatology.* 2019;71:2100-2111. URL: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0->

- [85074357504&doi=10.1002%2fart.41068&partnerID=40&md5=dc701bbc6b883f865f5a0282fd123dfa](https://doi.org/10.1002/art.41068&partnerID=40&md5=dc701bbc6b883f865f5a0282fd123dfa), <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/art.41068?download=true>
2465. Congiu M, Buttiron Webber T. Educating the cancer patient about the immunotherapy toxicity: a descriptive observational study. *Prof Inferm.* 2021;74:262
 2466. Wang Y, Yang M, Tao M, Liu P, Kong C, Li H, et al. Corticosteroid administration for cancer-related indications is an unfavorable prognostic factor in solid cancer patients receiving immune checkpoint inhibitor treatment. *Int Immunopharmacol.* 2021;99:108031
 2467. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, et al. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36:2872-2878. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30125216>
 2468. Garant A, Guilbault C, Ekmekjian T, Greenwald Z, Murgoi P, Vuong T. Concomitant use of corticosteroids and immune checkpoint inhibitors in patients with hematologic or solid neoplasms: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;120:86-92. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29198341>
 2469. Paderi A, Gambale E, Botteri C, Giorgione R, Lavacchi D, Brugia M, et al. Association of Systemic Steroid Treatment and Outcome in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Real-World Analysis. *Molecules.* 2021;26: URL: https://mdpi-res.com/d_attachment/molecules/molecules-26-05789/article_deploy/molecules-26-05789-v2.pdf?version=1632623845
 2470. Tarhini AA, Kang N, Lee SJ, Hodi FS, Cohen GI, Hamid O, et al. Immune adverse events (irAEs) with adjuvant ipilimumab in melanoma, use of immunosuppressants and association with outcome: ECOG-ACRIN E1609 study analysis. *J Immunother Cancer.* 2021;9: URL: <https://jitc.bmj.com/content/jitc/9/5/e002535.full.pdf>
 2471. Abu-Sbeih H, Tang T, Ali FS, Johnson DH, Qiao W, Diab A, et al. The Impact of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Adverse Events and Their Immunosuppressive Treatment on Patients' Outcomes. 2020;1:7. URL: https://doi.org/10.4103/IJPO.IJPO_12_18
 2472. Hussaini S, Chehade R, Boldt RG, Raphael J, Blanchette P, Maleki Vareki S, et al. Association between immune-related side effects and efficacy and benefit of immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treatment Reviews.* 2021;92: URL: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85098674449&doi=10.1016%2fj.ctrv.2020.102134&partnerID=40&md5=917f844bf15dee103a5bcfe7934894b8>
 2473. Ijaz A, Khan AY, Malik SU, Faridi W, Fraz MA, Usman M, et al. Significant Risk of Graft-versus-Host Disease with Exposure to Checkpoint Inhibitors before and after Allogeneic Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2019;25:94-99. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.08.028>
 2474. Alhamad T, Venkatachalam K, Linette GP, Brennan DC. Checkpoint Inhibitors in Kidney Transplant Recipients and the Potential Risk of Rejection. *American Journal of Transplantation.* 2016;16:1332-1333. URL: <https://doi.org/10.1111/ajt.13711>
 2475. Spain L, Higgins R, Gopalakrishnan K, Turajlic S, Gore M, Larkin J. Acute renal allograft rejection after immune checkpoint inhibitor therapy for metastatic melanoma. *Annals of Oncology.* 2016;27:1135-1137. URL: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw130>
 2476. Boils CL, Aljadir DN, Cantafio AW. Use of the PD-1 Pathway Inhibitor Nivolumab in a Renal Transplant Patient With Malignancy. *American Journal of Transplantation.* 2016;16:2496-2497. URL: <https://doi.org/10.1111/ajt.13786>

2477. Barnett R, Barta VS, Jhaveri KD. Preserved Renal-Allograft Function and the PD-1 Pathway Inhibitor Nivolumab. *New England Journal of Medicine*. 2017;376:191-192. URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1614298>
2478. Carroll RP, Boyer M, GebSKI V, Hockley B, Johnston JK, Kireta S, et al. Immune checkpoint inhibitors in kidney transplant recipients: a multicentre, single-arm, phase 1 study. *The Lancet Oncology*. 2022;23:1078-1086. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204522003680>
2479. Kayali S, Pasta A, Plaz Torres M, Jaffe A, Strazzabosco M, Marengo S, et al. Immune checkpoint inhibitors in malignancies after liver transplantation: A systematic review and pooled analysis. *Liver Int*. 2023;43(1):8-17. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36102312/>
2480. Gastman B, Ernstoff M. Tolerability of immune checkpoint inhibition cancer therapy in a cardiac transplant patient. *Ann Oncol*. 2016;27(12):2304-2305. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27502714/>
2481. Owoyemi I, Vaughan L, Costello C, Thongprayoon C, Markovic S, Herrmann J, et al. Clinical outcomes of solid organ transplant recipients with metastatic cancers who are treated with immune checkpoint inhibitors: A single-center analysis. *Cancer*. 2020;126(21):4780-4787. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32786022/>
2482. Fisher J, Zeitouni N, Fan W, Samie F. Immune checkpoint inhibitor therapy in solid organ transplant recipients: A patient-centered systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1490-1500. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31302190/>
2483. Ito A, Kim S, Matsuoka K, Kawakita T, Tanaka T, Inamoto Y, et al. Safety and efficacy of anti-programmed cell death-1 monoclonal antibodies before and after allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a multicenter retrospective study. *Int J Hematol*. 2020;112(5):674-689. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32748216/>
2484. Kf6hler N, Ruess DA, Kesselring R, Zeiser R. The Role of Immune Checkpoint Molecules for Relapse After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Frontiers in Immunology*. 2021;12: URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.634435>
2485. Soiffer RJ. Checkpoint inhibition to prevent or treat relapse in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2019;54:798-802. URL: <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0617-y>
2486. Bristol-Myers Squibb Pharma. OPDIVO (Nivolumab) 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. last updated 28.03.2023
2487. Bristol-Myers Squibb Pharma. YERVOY (Ipilimumab) 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Last updated 03.04.2023
2488. AstraZeneca. IMFINZI (Durvalumab) 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. last updated 14.04.2023
2489. Sakakida T, Ishikawa T, Uchino J, Tabuchi Y, Komori S, Asai J, et al. Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors in elderly and frail patients with advanced malignancies. *Oncol Lett*. 2020;20(4):14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32774487/>
2490. Frost N, Kollmeier J, Misch D, Vollbrecht C, Grah C, Matthes B, et al. Pembrolizumab as First-Line Palliative Therapy in PD-L1 Overexpressing (≥265 50%) NSCLC: Real-world Results with Special Focus on PS ≥2, Brain Metastases, and Steroids. *Clin Lung Cancer*. 2021;22(5):411-422. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33648877/>

2491. Oshima Y, Tanimoto T, Yuji K, Tojo A. EGFR-TKI-Associated Interstitial Pneumonitis in Nivolumab-Treated Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2018;4(8):1112-1115. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29327061/>
2492. Ahn M, Cho B, Ou X, Walding A, Dymond A, Ren S, et al. Osimertinib Plus Durvalumab in Patients With EGFR-Mutated, Advanced NSCLC: A Phase 1b, Open-Label, Multicenter Trial. *J Thorac Oncol.* 2022;17(5):718-723. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35181499/>
2493. Sha C, Lehrer E, Hwang C, Trifiletti D, Mackley H, Drabick J, et al. Toxicity in combination immune checkpoint inhibitor and radiation therapy: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2020;151:141-148. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32717359/>
2494. Haslam A, Gill J, Prasad V. Estimation of the Percentage of US Patients With Cancer Who Are Eligible for Immune Checkpoint Inhibitor Drugs. *JAMA Netw Open.* 2020;3(3):e200423. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150268/>
2495. Garassino M, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Df3mine M, et al. Pembrolizumab Plus Pemetrexed and Platinum in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase 3 KEYNOTE-189 Study. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):1992-1998. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36809080/>
2496. Theelen W, Chen D, Verma V, Hobbs B, Peulen H, Aerts J, et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Respir Med.* 2021;9(5):467-475. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33096027/>
2497. Finn R, Qin S, Ikeda M, Galle P, Ducreux M, Kim T, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1894-1905. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402160/>
2498. Cascone T, Leung C, Weissferdt A, Pataer A, Carter B, Godoy M, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus nivolumab with or without ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 platform NEOSTAR trial. *Nat Med.* 2023;29(3):593-604. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36928818/>
2499. Tawbi H, Schadendorf D, Lipson E, Ascierto P, Matamala L, Castillo Gutierrez E, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2022;386(1):24-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34986285/>
2500. Mateos M, Blacklock H, Schjesvold F, Oriol A, Simpson D, George A, et al. Pembrolizumab plus pomalidomide and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (KEYNOTE-183): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2019;6(9):e459-e469. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31327687/>
2501. Usmani S, Schjesvold F, Oriol A, Karlin L, Cavo M, Rifkin R, et al. Pembrolizumab plus lenalidomide and dexamethasone for patients with treatment-naïve multiple myeloma (KEYNOTE-185): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2019;6(9):e448-e458. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31327689/>
2502. Kichenadasse G, Miners J, Mangoni A, Rowland A, Hopkins A, Sorich M. Multiorgan Immune-Related Adverse Events During Treatment With Atezolizumab. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(9):1191-1199. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32886899/>
2503. Shankar B, Zhang J, Naqash A, Forde P, Feliciano J, Marrone K, et al. Multisystem Immune-Related Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors for Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2020;6(12):1952-1956. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33119034/>

2504. Xie X, Wang L, Li Y, Xu Y, Wu J, Lin X, et al. Multi-organ Immune-Related Adverse Event Is a Risk Factor of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis in Cancer Patients: A Multi-center Study. *Front Immunol.* 2022;13:879900. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35924238/>
2505. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: Long-term implications of toxicity. *Nature Reviews Clinical Oncology.* 2022;19:254-267
2506. Martins F, Sykietis G, Maillard M, Fraga M, Ribi C, Kuntzer T, et al. New therapeutic perspectives to manage refractory immune checkpoint-related toxicities. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):e54-e64. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30614479/>
2507. Salem J, Bretagne M, Abbar B, Leonard-Louis S, Ederhy S, Redheuil A, et al. Abatacept/Ruxolitinib and Screening for Concomitant Respiratory Muscle Failure to Mitigate Fatality of Immune-Checkpoint Inhibitor Myocarditis. *Cancer Discov.* 2023;13(5):1100-1115. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36815259/>
2508. Zhang L, Wu Z. Adalimumab for Sintilimab-Induced Toxic Epidermal Necrolysis in a Patient with Metastatic Gastric Malignancy: A Case Report and Literature Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023;16:457-461. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36846442/>
2509. Oke A, Wheeler M, Karydis I, Wallis D. Successful use of adalimumab in immune checkpoint inhibitor-associated inflammatory arthritis. *Rheumatol Adv Pract.* 2018;2(1):rky001. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31431951/>
2510. Zhang E. Calcineurin inhibitors in steroid and anti-TNF-alpha refractory immune checkpoint inhibitor colitis. *JGH Open.* 2021;5:558-562
2511. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: diagnosis and management. *Target Oncol.* 2017;12:301-308
2512. Apostolova P. Extracorporeal photopheresis for severe immune checkpoint inhibitor-induced autoimmune colitis. *N Eng J Med.* 2020;382:294-296
2513. Gaillet A. Extracorporeal photopheresis and cyclophosphamide for cancer-associated systemic sclerosis worsening induced by immune checkpoint inhibitors: a case report. *Clin Exp Rheumatol.* 2022;doi: 10.55563/clinexprheumatol/gbjy3g. Epub ahead of print
2514. Wang Y. Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor-associated colitis. *Nat Med.* 2018;24:1804-1808
2515. Infliximab associated with faster symptom resolution compared with corticosteroids alone for the management of immune-related enterocolitis. *J Immunother Cancer.* 2018;6:103
2516. Efficacy and safety of vedolizumab and infliximab treatment for immune-mediated diarrhea and colitis in patients with cancer: a two-center observational study. *J Immunother Cancer.* 2021;11:e003277
2517. A Case of Immune Checkpoint Inhibitor Refractory Colitis Treated with Mycophenolate and High-dose Steroids. *Cureus.* 2019;11:6392e
2518. Mycophenolate mofetil alongside high-dose corticosteroids: optimizing the management of combination immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *Melanoma Res.* 2019;29(1):102-106. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30395075/>
2519. Esfahani K. Tofacitinib for refractory immune-related colitis from PD-1 therapy. *N Eng J Med.* 2020;382:2374-2375

2520. Thomas A, Ma W, Wang Y. Ustekinumab for Refractory Colitis Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *N Engl J Med*. 2021;384(6):581-583. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567198/>
2521. Abu-Sbeih H. Outcomes of vedolizumab therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis: a multi-center study. *J Immunother Cancer*. 2018;6:142
2522. Vedolizumab treatment for immune checkpoint inhibitor-induced enterocolitis. *Cancer Immunol Immunother*. 2017;66:581-592
2523. ABDA \u2013 Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V. Glucocorticoide, oral. 2021
2524. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn E, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013;9(1):30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23947590/>
2525. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1119-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18684744/>
2526. Henze L, Buhl C, Sandherr M, Cornely O, Heinz W, Khodamoradi Y, et al. Management of herpesvirus reactivations in patients with solid tumours and hematologic malignancies: update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) on herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, and varicella zoster virus. *Ann Hematol*. 2022;101(3):491-511. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34994811/>
2527. Initiative "Klug Entscheiden". *Innere Medizin*. 2019; URL: https://www.klug-entscheiden.com/empfehlungen/detailansicht?tx_news_pi1%5Baction%5D=detail&tx_news_pi1%5Bcontroller%5D=News&tx_news_pi1%5Bnews%5D=315&cHash=d6d17ec921f385a2fc692506da16b721
2528. Initiative \u2013 Klug Entscheiden \u2013 Rheumatologie. 2021; URL: https://www.klug-entscheiden.com/empfehlungen/detailansicht?tx_news_pi1%5Baction%5D=detail&tx_news_pi1%5Bcontroller%5D=News&tx_news_pi1%5Bnews%5D=197&cHash=64455a4d624bc731da6b15dd95caa61e
2529. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, 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;36:1714-1768. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29442540>
2530. Gobbi E, Toffart A, Peñol M, Assié J, Duruisseau M, Coupez D, et al. Immune Checkpoint Inhibitors Rechallenge Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Clin Lung Cancer*. 2020;21(5):e497-e510. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32605892/>
2531. Mouri A, Kaira K, Yamaguchi O, Shiono A, Miura Y, Hashimoto K, et al. Clinical difference between discontinuation and retreatment with nivolumab after immune-related adverse events in patients with lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;84(4):873-880. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31444618/>
2532. Zhao Q, Zhang J, Xu L, Yang H, Liang N, Zhang L, et al. Safety and Efficacy of the Rechallenge of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2021;12:730320. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34646270/>

2533. Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, Cautela J, Thuny F, Cohen A, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol.* 2020;6(6):865-871. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32297899/>
2534. Allouchery M, Lombard T, Martin M, Rouby F, Sassier M, Bertin C, et al. Safety of immune checkpoint inhibitor rechallenge after discontinuation for grade \u22652 immune-related adverse events in patients with cancer. *J Immunother Cancer.* 2020;8(2): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33428586/>
2535. Pollack M, Betof A, Dearden H, Rapazzo K, Valentine I, Brohl A, et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 2018;29(1):250-255. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29045547/>
2536. Abu-Sbeih H, Ali F, Naqash A, Owen D, Patel S, Otterson G, et al. Resumption of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy After Immune-Mediated Colitis. *J Clin Oncol.* 2019;37(30):2738-2745. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31163011/>
2537. Simonaggio A, Michot J, Voisin A, Le Pavec J, Collins M, Lallart A, et al. Evaluation of Readministration of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5(9):1310-1317. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31169866/>
2538. Weill A, Delyon J, Descamps V, Deschamps L, Dinulescu M, Dupuy A, et al. Treatment strategies and safety of rechallenge in the setting of immune checkpoint inhibitors-related myositis: a national multicentre study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(12):5753-5764. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33725115/>
2539. Shelly S, Triplett JD, Pinto MV, Milone M, Diehn FE, Zekeridou A, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated myopathy: a clinicoseropathologically distinct myopathy. *Brain Commun.* 2020;2:fcaa181. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7713997/pdf/fcaa181.pdf>
2540. Bylsma S, Yun K, Patel S, Dennis M. Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge After Prior Immune Toxicity. *Curr Treat Options Oncol.* 2022;23(9):1153-1168. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35876957/>
2541. Weber J, Gibney G, Sullivan R, Sosman J, Slingluff C, Lawrence D, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):943-955. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27269740/>
2542. Sehgal K, Gill R, Widick P, Bindal P, McDonald D, Shea M, et al. Association of Performance Status With Survival in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab Monotherapy. *JAMA Netw Open.* 2021;4(2):e2037120. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33570575/>
2543. Naidoo J, Murphy C, Atkins M, Brahmer J, Champiat S, Feltquate D, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) consensus definitions for immune checkpoint inhibitor-associated immune-related adverse events (irAEs) terminology. *J Immunother Cancer.* 2023;11(3): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37001909/>
2544. Winship A, Alesi L, Sant S, Stringer J, Cantavenera A, Hegarty T, et al. Checkpoint inhibitor immunotherapy diminishes oocyte number and quality in mice. *Nat Cancer.* 2022;3(8):1-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36008687/>

2545. Kim A, Nelson A, Stimpert K, Flyckt R, Thirumavalavan N, Baker K, et al. Minding the Bathwater: Fertility and Reproductive Toxicity in the Age of Immuno-Oncology. *JCO Oncol Pract.* 2022;18(12):815-822. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36174117/>
2546. Salzmann M, Tosev G, Heck M, Schadendorf D, Maatouk I, Enk A, et al. Male fertility during and after immune checkpoint inhibitor therapy: A cross-sectional pilot study. *Eur J Cancer.* 2021;152:41-48. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34062486/>
2547. Patrinely J, Johnson R, Lawless A, Bhawe P, Sawyers A, Dimitrova M, et al. Chronic Immune-Related Adverse Events Following Adjuvant Anti-PD-1 Therapy for High-risk Resected Melanoma. *JAMA Oncol.* 2021;7(5):744-748. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33764387/>
2548. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J, Rutkowski P, Lao C, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1535-1546. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31562797/>
2549. Ghisoni E, Wicky A, Bouchaab H, Imbimbo M, Delyon J, Gautron Moura B, et al. Late-onset and long-lasting immune-related adverse events from immune checkpoint-inhibitors: An overlooked aspect in immunotherapy. *Eur J Cancer.* 2021;149:153-164. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33865201/>
2550. Hassel J, Livingstone E, Allam J, Behre H, Bojunga J, Klein H, et al. Fertility preservation and management of pregnancy in melanoma patients requiring systemic therapy. *ESMO Open.* 2021;6(5):100248. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34438241/>
2551. Bavencio (Avelumab) 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. last-updated 24.03.2023
2552. Kutane Nebenwirkungen unter Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie. 2022;47:344
2553. Marazza G, Pham H, Scheer L, Pedrazzetti P, Hunziker T, Trifce R, et al. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol.* 2009;161(4):861-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19566661/>
2554. Juzot C, Sibaud V, Amatore F, Mansard S, Seta V, Jeudy G, et al. Clinical, biological and histological characteristics of bullous pemphigoid associated with anti-PD-1/PD-L1 therapy: A national retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(8):e511-e514. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33783881/>
2555. Hua C, Boussemart L, Mateus C, Routier E, Boutros C, Cazenave H, et al. Association of Vitiligo With Tumor Response in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Pembrolizumab. *JAMA Dermatol.* 2016;152(1):45-51. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26501224/>
2556. Nakamura Y, Tanaka R, Asami Y, Teramoto Y, Imamura T, Sato S, et al. Correlation between vitiligo occurrence and clinical benefit in advanced melanoma patients treated with nivolumab: A multi-institutional retrospective study. *J Dermatol.* 2017;44(2):117-122. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27510892/>
2557. Ai L, Gao J, Zhao S, Li Q, Cui Y, Liu Q, et al. Nivolumab-associated DRESS in a genetic susceptible individual. *J Immunother Cancer.* 2021;9(10): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34599025/>
2558. Lu J, Thuraingam T, Chergui M, Nguyen K. Nivolumab-associated DRESS syndrome: A case report. *JAAD Case Rep.* 2019;5(3):216-218. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30809563/>

2559. Voskens C, Goldinger S, Loquai C, Robert C, Kaehler K, Berking C, et al. The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. *PLoS One*. 2013;8(1):e53745. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23341990/>
2560. Mirza S, Hill E, Ludlow S, Nanjappa S. Checkpoint inhibitor-associated drug reaction with eosinophilia and systemic symptom syndrome. *Melanoma Res*. 2017;27(3):271-273. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28146044/>
2561. Maloney N, Rana J, Yang J, Zaba L, Kwong B. Clinical features of drug-induced hypersensitivity syndrome to BRAF inhibitors with and without previous immune checkpoint inhibition: a review. *Support Care Cancer*. 2022;30(3):2839-2851. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34546454/>
2562. Soyfer V, Gutfeld O, Shamaï S, Schlocker A, Merimsky O. COVID-19 Vaccine-Induced Radiation Recall Phenomenon. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2021;110(4):957-961. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33677050/>
2563. Levy A, Hollebecque A, Bourcier C, Lorient Y, Guigay J, Robert C, et al. Targeted therapy-induced radiation recall. *Eur J Cancer*. 2013;49(7):1662-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23312391/>
2564. Atahan I, Akyol F, Gfcrkaynak M, Alanyali H, Ozyar E. A localized hypersensitivity reaction to co-trimoxazole in a previously irradiated field simulating a recall phenomenon. *Br J Radiol*. 1989;62(744):1107-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2557952/>
2565. Billena C, Padia S, O'Brien B, Knoble J, Gokhale A, Rajagopalan M. Radiation recall dermatitis after treatment of stage IV breast cancer with nivolumab: a case report. *Immunotherapy*. 2020;12(2):123-130. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31992119/>
2566. Rouyer L, Bursztejn A, Charbit L, Schmutz J, Moawad S. Stevens-Johnson syndrome associated with radiation recall dermatitis in a patient treated with nivolumab. *Eur J Dermatol*. 2018;28(3):380-381. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29952288/>
2567. Yigit E, Guven D, Aksoy S, Yazici G. Radiation Recall Dermatitis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2021;13(6):e15548. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34277173/>
2568. Vaccaro M, Bertino L, Santarpia M, Altavilla G, Cannavf2 S. Radiation recall during cemiplimab therapy for locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14417. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33068047/>
2569. Korman A, Tyler K, Kaffenberger B. Radiation recall dermatitis associated with nivolumab for metastatic malignant melanoma. *Int J Dermatol*. 2017;56(4):e75-e77. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28102540/>
2570. Deutsch E, Besse B, Le Pavec J, Le Pe9choux C, Botticella A, Ammari S, et al. Can radiation-recall predict long lasting response to immune checkpoint inhibitors?. *Radiother Oncol*. 2021;154:125-127. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32976876/>
2571. Bahaj W, Ya'qoub L, Toor M, Masood A. Radiation Recall in a Patient with Intrahepatic Cholangiocarcinoma: Case Report and a Literature Review. *Cureus*. 2019;11(6):e5020. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31497449/>
2572. Verheyden M, Bilgic A, Murrell D. A Systematic Review of Drug-Induced Pemphigoid. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(15):adv00224. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32176310/>
2573. Lindelf6f B, Islam N, Eklund G, Arfors L. Pemphigoid and cancer. *Arch Dermatol*. 1990;126(1):66-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2404464/>

2574. Ogawa H, Sakuma M, Morioka S, Kitamura K, Sasai Y, Imamura S, et al. The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid in Japan. *J Dermatol Sci*. 1995;9(2):136-41. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7772576/>
2575. Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Be9dane C, Duvert-Lehembre S, et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol*. 2012;132(8):1998-2004. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22418872/>
2576. Asdourian M, Shah N, Jacoby T, Reynolds K, Chen S. Association of Bullous Pemphigoid With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Cancer: A Systematic Review. *JAMA Dermatol*. 2022;158(8):933-941. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35612829/>
2577. Said J, Liu M, Talia J, Singer S, Semenov Y, Wei E, et al. Risk Factors for the Development of Bullous Pemphigoid in US Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *JAMA Dermatol*. 2022;158(5):552-557. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35416925/>
2578. Naidoo J, Schindler K, Querfeld C, Busam K, Cunningham J, Page D, et al. Autoimmune Bullous Skin Disorders with Immune Checkpoint Inhibitors Targeting PD-1 and PD-L1. *Cancer Immunol Res*. 2016;4(5):383-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26928461/>
2579. Sadik C, Langan E, Gre4tz V, Zillikens D, Terheyden P. Checkpoint Inhibition May Trigger the Rare Variant of Anti-LAD-1 IgG-Positive, Anti-BP180 NC16A IgG-Negative Bullous Pemphigoid. *Front Immunol*. 2019;10:1934. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31474998/>
2580. Aguilar-Duran S, Mee J, Popat S, Heelan K. Atezolizumab-induced linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol*. 2022;187(6):e193. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35670360/>
2581. Perandones-Gonzalez H, Alonso-Alonso T, Medina-Valdivieso S, Linares-Navarro R, Se1ez-clvarez S, Montanchez-Mateo J. Linear IgA/IgG bullous dermatosis after nivolumab therapy. *Int J Dermatol*. 2021;60(8):1007-1009. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33900624/>
2582. Buquicchio R, Mastrandrea V, Strippoli S, Quaresmini D, Guida M, Filotico R. Case Report: Autoimmune Pemphigus Vulgaris in a Patient Treated With Cemiplimab for Multiple Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Front Oncol*. 2021;11:691980. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34540666/>
2583. Ito M, Hoashi T, Endo Y, Kimura G, Kondo Y, Ishii N, et al. Atypical pemphigus developed in a patient with urothelial carcinoma treated with nivolumab. *J Dermatol*. 2019;46(3):e90-e92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30168864/>
2584. Johncilla M, Grover S, Zhang X, Jain D, Srivastava A. Morphological spectrum of immune check-point inhibitor therapy-associated gastritis. *Histopathology*. 2020;76:531-539
2585. Marthey L, Mateus C, Mussini C, Nachury M, Nancey S, Grange F, et al. Cancer Immunotherapy with Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibodies Induces an Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10:395-401
2586. Tang T, Abu-Sbeih H, Luo W, Lum P, Qiao W, Bresalier RS, et al. Upper gastrointestinal symptoms and associated endoscopic and histological features in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2019;54:538-545. URL: <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1594356>
2587. Panneerselvam K, Amin RN, Wei D, Tan D, Lum PJ, Zhang HC, et al. Clinicopathologic Features, Treatment Response, and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Esophagitis. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021;19:896-904. URL: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/19/8/article-p896.xml>

2588. Collins M, Michot JM, Danlos FX, Mussini C, Soularue E, Mateus C, et al. Inflammatory gastrointestinal diseases associated with PD-1 blockade antibodies. *Ann Oncol*. 2017;28:2860-2865
2589. Haanen J. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29:iv264-iv266
2590. Dougan M, Blidner AG, Choi J, Cooksley T, Glezerman I, Ginex P, et al. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) 2020 clinical practice recommendations for the management of severe gastrointestinal and hepatic toxicities from checkpoint inhibitors. *Support Care Cancer*. 2020;28:6129-6143
2591. Haanen J, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29:iv264-iv266
2592. Gupta A. Systematic review: Colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:406-417
2593. Kumar V. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Pharmacol*. 2017;8:49
2594. Kwon E. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): A multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:700-712
2595. Wang Y. Endoscopic and histologic features of immune checkpoint inhibitor-related colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:1695-1705
2596. Abu-Sbeih H. Importance of endoscopic and histological evaluation in the management of immune checkpoint inhibitor-induced colitis. *J Immunother Cancer*. 2018;6:95
2597. Zou F. Fecal calprotectin concentration to assess endoscopic and histologic remission in patients with cancer with immunemediated diarrhea and colitis. *J Immunother Cancer*. 2021;9:e002058
2598. Johncilla M, Misdragi J, Pratt D, Agoston A, Lauwers G, Srivastava A, et al. Ipilimumab-associated Hepatitis: Clinicopathologic Characterization in a Series of 11 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(8):1075-84. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26034866/>
2599. Ziemer M, Koukouloti E, Beyer S, Simon J, Berg T. Managing immune checkpoint-inhibitor-induced severe autoimmune-like hepatitis by liver-directed topical steroids. *J Hepatol*. 2017;66(3):657-659. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27908801/>
2600. Michot J. Significance of Immune-related Lipase Increase Induced by Antiprogrammed Death-1 or Death Ligand-1 Antibodies: A Brief Communication. *J Immunother*. 2018;41:84-85
2601. Suresh K, Voong K, Shankar B, Forde P, Ettinger D, Marrone K, et al. Pneumonitis in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Immunotherapy: Incidence and Risk Factors. *J Thorac Oncol*. 2018;13(12):1930-1939. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30267842/>
2602. Wang D, Salem J, Cohen J, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1721-1728. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30242316/>
2603. Delaunay M, Cadranet J, Lusque A, Meyer N, Gounant V, Moro-Sibilot D, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients. *Eur Respir J*. 2017;50(2): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28798088/>

2604. El Osta B, Hu F, Sadek R, Chintalapally R, Tang S. Not all immune-checkpoint inhibitors are created equal: Meta-analysis and systematic review of immune-related adverse events in cancer trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;119:1-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29065979/>
2605. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu L, Hansen A. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2377-2385. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28945858/>
2606. Su Q, Zhu E, Wu J, Li T, Hou Y, Wang D, et al. Risk of Pneumonitis and Pneumonia Associated With Immune Checkpoint Inhibitors for Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2019;10:108. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30778352/>
2607. Tone M, Izumo T, Awano N, Kuse N, Inomata M, Jo T, et al. High mortality and poor treatment efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with severe grade checkpoint inhibitor pneumonitis in non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2019;10(10):2006-2012. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31482678/>
2608. Li M, Spakowicz D, Zhao S, Patel S, Johns A, Grogan M, et al. Brief report: inhaled corticosteroid use and the risk of checkpoint inhibitor pneumonitis in patients with advanced cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2020;69(11):2403-2408. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32728772/>
2609. Zhang C, Gao F, Jin S, Gao W, Chen S, Guo R. Checkpoint inhibitor pneumonitis in Chinese lung cancer patients: clinical characteristics and risk factors. *Ann Palliat Med*. 2020;9(6):3957-3965. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33302658/>
2610. Hwang W, Niemierko A, Hwang K, Hubbeling H, Schapira E, Gainor J, et al. Clinical Outcomes in Patients With Metastatic Lung Cancer Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors and Thoracic Radiotherapy. *JAMA Oncol*. 2018;4(2):253-255. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28973343/>
2611. Shaverdian N, Lisberg A, Bornazyan K, Veruttipong D, Goldman J, Formenti S, et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):895-903. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28551359/>
2612. Lin SH, Lin Y, Mok I, Young JA, Phan S, Sandler A, et al. Phase II trial combining atezolizumab concurrently with chemoradiation therapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37:8512. URL: https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8512
2613. Naidoo J, Wang X, Woo K, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):709-717. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27646942/>
2614. Pillai R, Behera M, Owonikoko T, Kamphorst A, Pakkala S, Belani C, et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature. *Cancer*. 2018;124(2):271-277. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28960263/>
2615. Naidoo J, Cottrell T, Lipson E, Forde P, Illei P, Yarmus L, et al. Chronic immune checkpoint inhibitor pneumonitis. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32554618/>
2616. Nishino M, Hatabu H, Sholl L, Ramaiya N. Thoracic Complications of Precision Cancer Therapies: A Practical Guide for Radiologists in the New Era of Cancer Care. *Radiographics*. 2017;37(5):1371-1387. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28898185/>

2617. Sawai Y, Katsuya Y, Shinozaki-Ushiku A, Iwasaki A, Fukayama M, Watanabe K, et al. Rapid temporal improvement of pembrolizumab-induced pneumonitis using the anti-TNF- α antibody infliximab. *Drug Discov Ther.* 2019;13(3):164-167. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31257354/>
2618. Cooksley T, Marshall W, Gupta A. Early infliximab in life-threatening immune-mediated pneumonitis. *QJM.* 2019;112(12):929-930. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504921/>
2619. Nishino M, Sholl L, Hodi F, Hatabu H, Ramaiya N. Anti-PD-1-Related Pneumonitis during Cancer Immunotherapy. *N Engl J Med.* 2015;373(3):288-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26176400/>
2620. Petri C, Patell R, Batalini F, Rangachari D, Hallowell R. Severe pulmonary toxicity from immune checkpoint inhibitor treated successfully with intravenous immunoglobulin: Case report and review of the literature. *Respir Med Case Rep.* 2019;27:100834. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31008047/>
2621. Nishino M, Ramaiya N, Awad M, Sholl L, Maattala J, Taibi M, et al. PD-1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Advanced Cancer Patients: Radiographic Patterns and Clinical Course. *Clin Cancer Res.* 2016;22(24):6051-6060. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27535979/>
2622. Shannon V, Anderson R, Blidner A, Choi J, Cooksley T, Dougan M, et al. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) 2020 clinical practice recommendations for the management of immune-related adverse events: pulmonary toxicity. *Support Care Cancer.* 2020;28(12):6145-6157. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32880733/>
2623. Camard M, Besse B, Cariou P, Massayke S, Laparra A, Noel N, et al. Prevalence and outcome of steroid-resistant/refractory pneumonitis induced by immune checkpoint inhibitors. *Respir Med Res.* 2022;82:100969. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36370683/>
2624. Barroso-Sousa R, Barry W, Garrido-Castro A, Hodi F, Min L, Krop I, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4(2):173-182. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28973656/>
2625. Bai X, Lin X, Zheng K, Chen X, Wu X, Huang Y, et al. Mapping endocrine toxicity spectrum of immune checkpoint inhibitors: a disproportionality analysis using the WHO adverse drug reaction database, Vigibase. *Endocrine.* 2020;69:670-681
2626. de Filette J, Andreescu CE, Cools F, Bravenboer B, Velkeniers B. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Horm Metab Res.* 2019;51:145-156
2627. Iglesias P. Cancer immunotherapy-induced endocrinopathies: Clinical behavior and therapeutic approach. *Eur J Intern Med.* 2018;47:6-13
2628. Konda B, Nabhan F, Shah MH. Endocrine dysfunction following immune checkpoint inhibitor therapy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24:337-347
2629. Tan MH, Iyengar R, Mizokami-Stout K, Yentz S, MacEachern MP, Shen LY, et al. Spectrum of immune checkpoint inhibitors-induced endocrinopathies in cancer patients: a scoping review of case reports. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2019;5:1
2630. Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17:389-399
2631. Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, Girotra M. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13:195-207

2632. Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, Hodi FS, Kaiser UB, Min L. Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints. *Endocr Rev.* 2019;40:17-65
2633. Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, De Vecchis L, Salvatori R, Torino F. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1361-75
2634. Cukier P, Santini FC, Scaranti M, Hoff AO. Endocrine side effects of cancer immunotherapy. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24:T331-t347
2635. Del Rivero J, Cordes LM, Klubo-Gwiedzinska J, Madan RA, Nieman LK, Gulley JL. Endocrine-Related Adverse Events Related to Immune Checkpoint Inhibitors: Proposed Algorithms for Management. *Oncologist.* 2020;25:290-300
2636. Mai K, Fassnacht M, Ffchrer-Sakel D, Honegger J, Weber M, Kroiss M. The Diagnosis and Management of Endocrine Side Effects of Immune Checkpoint Inhibitors. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118(Forthcoming):389-96. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33724917/>
2637. Brancatella A, Viola N, Brogioni S, Montanelli L, Sardella C, Vitti P, et al. Graves' Disease Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Case Report and Review of the Literature. *Eur Thyroid J.* 2019;8:192-195
2638. Ma C, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, Wang X, Zhou J, Zhang A, et al. The Impact of High-Dose Glucocorticoids on the Outcome of Immune-Checkpoint Inhibitor-Related Thyroid Disorders. *Cancer Immunol Res.* 2019;7:1214-1220
2639. Muir CA, Clifton-Bligh RJ, Long GV, Scolyer RA, Lo SN, Carlino MS, et al. Thyroid Immune-related Adverse Events Following Immune Checkpoint Inhibitor Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:e3704-e3713
2640. Orlov S, Salari F, Kashat L, Walfish PG. Induction of painless thyroiditis in patients receiving programmed death 1 receptor immunotherapy for metastatic malignancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1738-41
2641. Piranavan P, Li Y, Brown E, Kemp EH, Trivedi N. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Hypoparathyroidism Associated With Calcium-Sensing Receptor-Activating Autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:550-556
2642. Albarel F, Gaudy C, Castinetti F, Carre9 T, Morange I, Conte-Devolx B, et al. Long-term follow-up of ipilimumab-induced hypophysitis, a common adverse event of the anti-CTLA-4 antibody in melanoma. *Eur J Endocrinol.* 2015;172:195-204
2643. Barnabei A, Carpano S, Chiefari A, Bianchini M, Lauretta R, Mormando M, et al. Case Report: Ipilimumab-Induced Panhypophysitis: An Infrequent Occurrence and Literature Review. *Front Oncol.* 2020;10:582394
2644. Dillard T, Yedinak CG, Alumkal J, Fleseriu M. Anti-CTLA-4 antibody therapy associated autoimmune hypophysitis: serious immune related adverse events across a spectrum of cancer subtypes. *Pituitary.* 2010;13:29-38
2645. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary.* 2016;19:82-92
2646. Faje A, Reynolds K, Zubiri L, Lawrence D, Cohen JV, Sullivan RJ, et al. Hypophysitis secondary to nivolumab and pembrolizumab is a clinical entity distinct from ipilimumab-associated hypophysitis. *Eur J Endocrinol.* 2019;181:211-219
2647. Faje AT, Sullivan R, Lawrence D, Tritos NA, Fadden R, Klibanski A, et al. Ipilimumab-induced hypophysitis: a detailed longitudinal analysis in a large cohort of patients with metastatic melanoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4078-85

2648. Tsoli M, Kaltsas G, Angelousi A, Alexandraki K, Randeva H, Kassi E. Managing Ipilimumab-Induced Hypophysitis: Challenges and Current Therapeutic Strategies. *Cancer Manag Res.* 2020;12:9551-9561
2649. Yamauchi I, Sakane Y, Fukuda Y, Fujii T, Taura D, Hirata M, et al. Clinical Features of Nivolumab-Induced Thyroiditis: A Case Series Study. *Thyroid.* 2017;27:894-901
2650. Yuen KCJ, Popovic V, Trainer PJ. New causes of hypophysitis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33:101276
2651. Arlt W. SOCIETY FOR ENDOCRINOLOGY ENDOCRINE EMERGENCY GUIDANCE: Emergency management of acute adrenal insufficiency (adrenal crisis) in adult patients. *Endocr Connect.* 2016;5:G1-g3
2652. Prete A, Taylor AE, Bancos I, Smith DJ, Foster MA, Kohler S, et al. Prevention of Adrenal Crisis: Cortisol Responses to Major Stress Compared to Stress Dose Hydrocortisone Delivery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:2262-74
2653. Clotman K, Janssens K, Specenier P, Weets I, De Block CEM. Programmed Cell Death-1 Inhibitor-Induced Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:3144-3154
2654. de Filette JMK, Pen JJ, Decoster L, Vissers T, Bravenboer B, Van der Auwera BJ, et al. Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: a case report and systematic review. *Eur J Endocrinol.* 2019;181:363-374
2655. Edahiro R, Ishijima M, Kurebe H, Nishida K, Uenami T, Kanazu M, et al. Continued administration of pembrolizumab for adenocarcinoma of the lung after the onset of fulminant type 1 diabetes mellitus as an immune-related adverse effect: A case report. *Thorac Cancer.* 2019;10:1276-1279
2656. Quandt Z, Young A, Anderson M. Immune checkpoint inhibitor diabetes mellitus: a novel form of autoimmune diabetes. *Clin Exp Immunol.* 2020;200:131-140
2657. Grimmelmann I, Momma M, Zimmer L, Hassel J, Heinzerling L, Pffhler C, et al. Lipase elevation and type 1 diabetes mellitus related to immune checkpoint inhibitor therapy - A multicentre study of 90 patients from the German Dermatocology Group. *Eur J Cancer.* 2021;149:1-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33812141/>
2658. Brunet-Possenti F, Opsomer MA, Gomez L, Ouzaid I, Descamps V. Immune checkpoint inhibitors-related orchitis. *Ann Oncol.* 2017;28:906-907
2659. Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, Albayda J, Manno RL, Haque U, et al. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:43-50
2660. Hassel JC, Heinzerling L, Aberle J, Bahr O, Eigentler TK, Grimm MO, et al. Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): Evaluation and management of adverse drug reactions. *Cancer Treat Rev.* 2017;57:36-49. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28550712>
2661. Suarez-Almazor ME, Kim ST, Abdel-Wahab N, Diab A. Review: Immune-Related Adverse Events With Use of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Cancer. *Arthritis and Rheumatology.* 2017;69:687-699. URL: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85014236890&doi=10.1002%2fart.40043&partnerID=40&md5=456f9709e3ce427c9d737a28bc2e07c4>, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/art.40043?download=true>
2662. Vecchia A, Kostine M, Tison A, Dipasquale M, Kinspergher S, Prokop L, et al. Rheumatic immune-and nonimmune-related adverse events in phase 3 clinical trials assessing PD-(L)1

- checkpoint inhibitors for lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2022;89:105403. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35508288>
2663. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:375-84. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25795410>
2664. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2011;364:2517-26. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21639810>
2665. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;373:23-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26027431>
2666. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;372:2006-2017. URL: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84929481482&doi=10.1056%2fNEJMoa1414428&partnerID=40&md5=789abcc1c9fa089ac148d8eb1e2a23d7>
2667. Calabrese L, Velcheti V. Checkpoint immunotherapy: Good for cancer therapy, bad for rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76:1-3. URL: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84984663113&doi=10.1136%2fannrheumdis-2016-209782&partnerID=40&md5=33612ab2f0e96eb41902dc35e7d00247>
2668. Belkhir R, Le Burel S, Dunogean L, Marabelle A, Hollebecque A, Besse B, et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76:1747-1750. URL: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85024910567&doi=10.1136%2fannrheumdis-2017-211216&partnerID=40&md5=64264849fc8eeeb26e516b6973ff1427>, <https://ard.bmj.com/content/76/10/1747.long>
2669. Leipe J, Christ LA, Arnoldi AP, Mille E, Berger F, Heppt M, et al. Characteristics and treatment of new-onset arthritis after checkpoint inhibitor therapy. *RMD Open*. 2018;4:e000714. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30167328>
2670. Kostine M, Rouxel L, Barnette T, Veillon R, Martin F, Dutriaux C, et al. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer - Clinical aspects and relationship with tumour response: A single-centre prospective cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77:393-398. URL: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85059500850&doi=10.1136%2fannrheumdis-2017-212257&partnerID=40&md5=955640668a45b13e6e71ac7b9e15281d>, <https://ard.bmj.com/content/77/3/393.long>
2671. Ghosh N, Tiongson MD, Stewart C, Chan KK, Jivanelli B, Cappelli L, et al. Checkpoint Inhibitor-Associated Arthritis: A Systematic Review of Case Reports and Case Series. *J Clin Rheumatol*. 2021;27:e317-e322. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32345841>
2672. Kosche C, Owen JL, Choi JN. Widespread subacute cutaneous lupus erythematosus in a patient receiving checkpoint inhibitor immunotherapy with ipilimumab and nivolumab. *Dermatology Online Journal*. 2019;25: URL: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0->

- [85075114709&doi=10.5070%2fD32510045821&partnerID=40&md5=aedf6f6c155cd9c227195fb2589a87dd](https://doi.org/10.5070%2fD32510045821&partnerID=40&md5=aedf6f6c155cd9c227195fb2589a87dd), <https://escholarship.org/content/qt4md713j8/qt4md713j8.pdf?t=qaoyii>
2673. Michot JM, Fusellier M, Champiat S, Velter C, Baldini C, Voisin AL, et al. Drug-induced lupus erythematosus following immunotherapy with anti-programmed death-(ligand) 1. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:e67. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29858173>
 2674. Cabanie9 C, Ammari S, Hans S, Pobel C, Laparra A, Danlos FX, et al. Outcomes of patients with cancer and sarcoid-like granulomatosis associated with immune checkpoint inhibitors: A case-control study. *Eur J Cancer*. 2021;156:46-59
 2675. Chanson N, Ramos-Casals M, Pundole X, Suijkerbuijk K, Jose de Barros ESM, Lidar M, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated sarcoidosis: A usually benign disease that does not require immunotherapy discontinuation. *Eur J Cancer*. 2021;158:208-216. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34452793>
 2676. Calabrese C, Cappelli LC, Kostine M, Kirchner E, Braaten T, Calabrese L. Polymyalgia rheumatica-like syndrome from checkpoint inhibitor therapy: Case series and systematic review of the literature. *RMD Open*. 2019;5: URL: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85065038788&doi=10.1136%2frmdopen-2019-000906&partnerID=40&md5=81efe2a9bcc0c054605fc1ec78f248a0>, <https://rmdopen.bmj.com/content/rmdopen/5/1/e000906.full.pdf>
 2677. Cappelli LC, Bingham CO. Expert Perspective: Immune Checkpoint Inhibitors and Rheumatologic Complications. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:553-565. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33186490>
 2678. Warner BM, Baer AN, Lipson EJ, Allen C, Hinrichs C, Rajan A, et al. Sicca Syndrome Associated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Oncologist*. 2019;24:1259-1269. URL: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85064668341&doi=10.1634%2ftheoncologist.2018-0823&partnerID=40&md5=ff47ea8a6197b8cf8c253925bab6a72f>, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6738284/pdf/onco12939.pdf>
 2679. Abdel-Rahman O, Eltobgy M, Oweira H, Giryas A, Tekbas A, Decker M. Immune-related musculoskeletal toxicities among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Immunotherapy*. 2017;9:1175-1183. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29067884>
 2680. Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, Khan N, Wang Z, Boyce L, et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;360:k793. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29540345>
 2681. Abdel-Wahab N, Suarez-Almazor ME. Frequency and distribution of various rheumatic disorders associated with checkpoint inhibitor therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:vii40-vii48. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31816084>
 2682. Gonzalez-Mazf3n I, Se1nchez-Bilbao L, Martedn-Varillas J, Garceda-Castaf1o A, Delgado-Ruiz M, Bernat Pif1a I, et al. Immune-related adverse events in patients with solid-organ tumours treated with immunotherapy: a 3-year study of 102 cases from a single centre. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(3):612-620. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32896258/>
 2683. Pathak R, Katel A, Massarelli E, Villaflor VM, Sun V, Salgia R. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis with Myositis/Myasthenia Gravis Overlap Syndrome: A Systematic Review of Cases. *Oncologist*. 2021;26:1052-1061. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8649039/pdf/ONCO-26-1052.pdf>

2684. Aldrich J, Pundole X, Tummala S, Palaskas N, Andersen CR, Shoukier M, et al. Inflammatory Myositis in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Arthritis and Rheumatology*. 2021;73:866-874. URL: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85102315321&doi=10.1002%2fart.41604&partnerID=40&md5=0869bb86a36dc2ec5a824c5fc1fa500e>, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/art.41604?download=true>
2685. Shah M, Tayar JH, Abdel-Wahab N, Suarez-Almazor ME. Myositis as an adverse event of immune checkpoint blockade for cancer therapy. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019;48:736-740. URL: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85048431030&doi=10.1016%2fj.semarthrit.2018.05.006&partnerID=40&md5=838ee187a3f059dcbb83b5718f0cbea7>
2686. Behling J, Kaes J, Mfcnz T, Grabbe S, Loquai C. New-onset third-degree atrioventricular block because of autoimmune-induced myositis under treatment with anti-programmed cell death-1 (nivolumab) for metastatic melanoma. *Melanoma Research*. 2017;27:155-158. URL: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85006324675&doi=10.1097%2fCMR.0000000000000314&partnerID=40&md5=56c28bb1ce96f68d0682828b0a52f9df>, <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/melre/2017/00000027/00000002/art00014>
2687. Qin Q, Patel VG, Wang B. Type, timing, and patient characteristics associated with immune-related adverse event development in patients with advanced solid tumors treated with immune checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol*. 2020;38
2688. Daxini A, Cronin K, Sreih AG. Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors\u2014a systematic review. *Clinical Rheumatology*. 2018;37:2579-2584. URL: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85048743971&doi=10.1007%2fs10067-018-4177-0&partnerID=40&md5=ed178f5a76496e1ba149b0b6efc0b61b>, <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10067-018-4177-0.pdf>
2689. Braaten TJ, Brahmer JR, Forde PM, Le D, Lipson EJ, Naidoo J, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced inflammatory arthritis persists after immunotherapy cessation. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:332-338. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31540935>
2690. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, Shah AA. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis Care and Research*. 2017;69:1751-1763. URL: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85030215805&doi=10.1002%2facr.23177&partnerID=40&md5=c0a38643d340044cc507f39017ebd979>
2691. Cappelli LC, Naidoo J, Bingham CO, Shah AA. Inflammatory arthritis due to immune checkpoint inhibitors: Challenges in diagnosis and treatment. *Immunotherapy*. 2017;9:5-8. URL: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85007174180&doi=10.2217%2fimt-2016-0117&partnerID=40&md5=e3cfe8478b22b3108571c3e1577144b0>, <https://www.futuremedicine.com/doi/pdf/10.2217/imt-2016-0117?download=true>
2692. Kim ST, Bittar M, Kim HJ, Neelapu SS, Zurita AJ, Nurieva R, et al. Recurrent pseudogout after therapy with immune checkpoint inhibitors: A case report with immunoprofiling of synovial fluid at each flare. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2019;7: URL: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85065735009&doi=10.1186%2fs40425-019-0597->

- [x&partnerID=40&md5=2d1602599098591da77ca2df2f1ba906.
https://jitc.bmj.com/content/jitc/7/1/126.full.pdf](https://jitc.bmj.com/content/jitc/7/1/126.full.pdf)
2693. Kostine M, Mauric E, Tison A, Barnette T, Barre A, Nikolski M, et al. Baseline co-medications may alter the anti-tumoural effect of checkpoint inhibitors as well as the risk of immune-related adverse events. *Eur J Cancer*. 2021;157:474-484. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34649118>
 2694. Leipe J, Mariette X. Management of rheumatic complications of ICI therapy: a rheumatology viewpoint. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:vii49-vii58. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31816078>
 2695. Benesova K, Lorenz HM, Leipe J, Jordan K. How I treat cancer: treatment of rheumatological side effects of immunotherapy. *ESMO Open*. 2019;4:e000529. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31423343>
 2696. Benesova K, Leipe J. [Clinical management of rheumatic immune-related adverse events : Recognize and treat rheumatological side effects of checkpoint inhibition]. *Z Rheumatol*. 2020;79:545-553. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00393-020-00825-z>, <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00393-020-00825-z>
 2697. Benesova K, Kraus FV, Carvalho RA, Lorenz H, Horth CH, Gunther J, et al. Distinct immune-effector and metabolic profile of CD8(+) T cells in patients with autoimmune polyarthritis induced by therapy with immune checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:1730-41. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35922125>
 2698. Calabrese C, Kirchner E, Kontzias A, Velcheti V, Calabrese LH. Rheumatic immune-related adverse events of checkpoint therapy for cancer: case series of a new nosological entity. *RMD Open*. 2017;3:e000412. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28405474>
 2699. De La Fuente F, Belkhir R, Henry J, Nguyen CD, Pham T, Germain V, et al. Use of a bDMARD or tsDMARD for the management of inflammatory arthritis under checkpoint inhibitors: an observational study. *RMD Open*. 2022;8: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36270747>
 2700. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, Ralto KM, Hoenig MP, Brahmer JR, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int*. 2016;90:638-47. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27282937>
 2701. Meraz-Munoz A, Amir E, Ng P, Avila-Casado C, Ragobar C, Chan C, et al. Acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitor therapy: incidence, risk factors and outcomes. *J Immunother Cancer*. 2020;8: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32601079>
 2702. Sorah JD, Rose TL, Radhakrishna R, Derebail VK, Milowsky MI. Incidence and Prediction of Immune Checkpoint Inhibitor-related Nephrotoxicity. *J Immunother*. 2021;44:127-131. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32925564>
 2703. Espi M, Teuma C, Novel-Catin E, Maillet D, Souquet PJ, Dalle S, et al. Renal adverse effects of immune checkpoints inhibitors in clinical practice: ImmuNoTox study. *Eur J Cancer*. 2021;147:29-39. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33607383>
 2704. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, Barta VS, Deray G, Devoe C, et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *Am J Nephrol*. 2017;45:160-169. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28076863>
 2705. Seethapathy H, Zhao S, Chute DF, Zubiri L, Oppong Y, Strohhahn I, et al. The Incidence, Causes, and Risk Factors of Acute Kidney Injury in Patients Receiving Immune Checkpoint

- Inhibitors. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14:1692-1700. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31672794>
2706. Gupta S, Short SAP, Sise ME, Prosek JM, Madhavan SM, Soler MJ, et al. Acute kidney injury in patients treated with immune checkpoint inhibitors. J Immunother Cancer. 2021;9: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34625513>
2707. Cortazar FB, Kibbelaar ZA, Glezerman IG, Abudayyeh A, Mamlouk O, Motwani SS, et al. Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated AKI: A Multicenter Study. J Am Soc Nephrol. 2020;31:435-446. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31896554>
2708. Anker S, Hannemann L, Benesova K, Eckert C, Jordan K, Mfcller\u2011Tidow C, et al. Renale Toxizite4ten von Checkpoint-Inhibitoren bei onkologischen Therapien. Der Nephrologe. 2020;15:20-29. URL: <https://doi.org/10.1007/s11560-019-00390-w>
2709. Manohar S, Kompotiatis P, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Herrmann J, Herrmann SM. Programmed cell death protein 1 inhibitor treatment is associated with acute kidney injury and hypocalcemia: meta-analysis. Nephrol Dial Transplant. 2019;34:108-117. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29762725>
2710. Haugh AM, Probasco JC, Johnson DB. Neurologic complications of immune checkpoint inhibitors. Expert Opin Drug Saf. 2020;1-10. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/14740338.2020.1738382?needAccess=true>
2711. Dubey D, David WS, Reynolds KL, Chute DF, Clement NF, Cohen JV, et al. Severe Neurological Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: Growing Spectrum. Ann Neurol. 2020;87:659-669. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/ana.25708?download=true>
2712. Vogrig A, Muf1iz-Castrillo S, Farina A, Honnorat J, Joubert B. How to diagnose and manage neurological toxicities of immune checkpoint inhibitors: an update. J Neurol. 2021; URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00415-021-10870-6.pdf>
2713. Duong SL, Prfcss H. Paraneoplastic Autoimmune Neurological Syndromes and the Role of Immune Checkpoint Inhibitors. Neurotherapeutics. 2022;19:848-863. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s13311-022-01184-0.pdf>
2714. Plae7ais L, Michot JM, Champiat S, Romano-Martin P, Baldini C, Joao MS, et al. Neurological complications induced by immune checkpoint inhibitors: a comprehensive descriptive case-series unravelling high risk of long-term sequelae. Brain Commun. 2021;3:fcab220. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8505025/pdf/fcab220.pdf>
2715. Williams TJ, Benavides DR, Patrice KA, Dalmau JO, De c1vila ALR, Le DT, et al. Association of autoimmune encephalitis with combined immune checkpoint inhibitor treatment for metastatic cancer. JAMA Neurology. 2016;73:928-933. URL: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84981271733&doi=10.1001%2fjamaneurol.2016.1399&partnerID=40&md5=d8bd0d850021df2db53457725e22fbf5>
2716. Xu M, Nie Y, Yang Y, Lu YT, Su Q. Risk of Neurological Toxicities Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis. Neurologist. 2019;24:75-83
2717. Mf6hn N, Beutel G, Gutzmer R, Ivanyi P, Satzger I, Skripuletz T. Neurological immune related adverse events associated with nivolumab, ipilimumab, and pembrolizumab therapy\u2014Review of the literature and future outlook. Journal of Clinical Medicine. 2019;8: URL: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85079387556&doi=10.3390%2fjcm8111777&partnerID=40&md5=87b9bd0ee9702ac8ff3dd2>

- [90dee74ca5, https://mdpi-res.com/d_attachment/jcm/jcm-08-01777/article_deploy/jcm-08-01777-v2.pdf?version=1572517272](https://mdpi-res.com/d_attachment/jcm/jcm-08-01777/article_deploy/jcm-08-01777-v2.pdf?version=1572517272)
2718. Jordan B, Benesova K, Hassel JC, Wick W, Jordan K. How we identify and treat neuromuscular toxicity induced by immune checkpoint inhibitors. *ESMO Open*. 2021;6:100317. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8637479/pdf/main.pdf>
 2719. Johnson D, Saranga-Perry V, Lavin P, Burnette W, Clark S, Uskavitch D, et al. Myasthenia Gravis Induced by Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(33):e122-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24778401/>
 2720. Thompson J, Schneider B, Brahmer J, Achufusi A, Armand P, Berkenstock M, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 12022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(4):387-405. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35390769/>
 2721. Albarre1n V, Chamorro J, Rosero D, Saavedra C, Soria A, Carrato A, et al. Neurologic Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review of Literature. *Front Pharmacol*. 2022;13:774170. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35237154/>
 2722. Petrelli F, Signorelli D, Ghidini M, Ghidini A, Pizzutilo E, Ruggieri L, et al. Association of Steroids use with Survival in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32120803/>
 2723. Paderi A, Gambale E, Botteri C, Giorgione R, Lavacchi D, Brugia M, et al. Association of Systemic Steroid Treatment and Outcome in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Real-World Analysis. *Molecules*. 2021;26(19): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34641331/>
 2724. Sechi E, Markovic S, McKeon A, Dubey D, Liewluck T, Lennon V, et al. Neurologic autoimmunity and immune checkpoint inhibitors: Autoantibody profiles and outcomes. *Neurology*. 2020;95(17):e2442-e2452. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32796130/>
 2725. Kao J, Brickshawana A, Liewluck T. Neuromuscular Complications of Programmed Cell Death-1 (PD-1) Inhibitors. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(10):63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30078154/>
 2726. Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, Seki N, Fukushima S, Takahashi K, et al. Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology*. 2017;89(11):1127-1134. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28821685/>
 2727. Touat M, Maisonobe T, Knauss S, Ben Hadj Salem O, Hervier B, Aure9 K, et al. Immune checkpoint inhibitor-related myositis and myocarditis in patients with cancer. *Neurology*. 2018;91(10):e985-e994. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30089619/>
 2728. Allenbach Y, Anquetil C, Manouchehri A, Benveniste O, Lambotte O, Lebrun-Vignes B, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced myositis, the earliest and most lethal complication among rheumatic and musculoskeletal toxicities. *Autoimmun Rev*. 2020;19(8):102586. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32535094/>
 2729. Psimaras D, Velasco R, Birzu C, Tamburin S, Lustberg M, Bruna J, et al. Immune checkpoint inhibitors-induced neuromuscular toxicity: from pathogenesis to treatment. *J Peripher Nerv Syst*. 2019; URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jns.12339>
 2730. Safa H, Johnson DH, Trinh VA, Rodgers TE, Lin H, Suarez-Almazor ME, et al. Immune checkpoint inhibitor related myasthenia gravis: single center experience and systematic review of the literature. *J Immunother Cancer*. 2019;7:319. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6868691/pdf/40425_2019_Article_774.pdf

2731. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, Roumi A, Barlog C, Doridam J, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. *Eur J Cancer*. 2017;73:1-8
2732. Makarios D, Horwood K, Coward JIG. Myasthenia gravis: An emerging toxicity of immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2017;82:128-136
2733. Moslehi J, Salem J, Sosman J, Lebrun-Vignes B, Johnson D. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet*. 2018;391(10124):933. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29536852/>
2734. Boughdad S, Latifyan S, Fenwick C, Bouchaab H, Suffiotti M, Moslehi JJ, et al. (68)Ga-DOTATOC PET/CT to detect immune checkpoint inhibitor-related myocarditis. *J Immunother Cancer*. 2021;9
2735. Krusche M, Schneider U, Geisler C, Keller S, Stenzel W, Ohrndorf S. [Myofasciitis under nivolumab treatment]. *Z Rheumatol*. 2021;80:884-888. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8575749/pdf/393_2021_Article_1001.pdf
2736. Tian Y, Gao A, Wen Q, Wang S, Zhang S, Yang X, et al. Immune-Related Neurological Toxicities of PD-1/PD-L1 Inhibitors in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2020;11:595655. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7775530/pdf/fimmu-11-595655.pdf>
2737. Johnson DB, Manouchehri A, Haugh AM, Quach HT, Balko JM, Lebrun-Vignes B, et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study. *J Immunother Cancer*. 2019;7:134. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6530194/pdf/40425_2019_Article_617.pdf
2738. Heudf D. Diagnostik bei Polyneuropathien. Leitlinien ffr Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 01.11.2022). 2019
2739. Janssen JBE, Leow TYS, Herbschleb KH, Gijtenbeek JMM, Boers-Sonderen MJ, Gerritsen WR, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-related Guillain-Barre9 Syndrome: A Case Series and Review of the Literature. *J Immunother*. 2021;44:276-282. URL: <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/jimmu/2021/00000044/00000007/art00005;jsessionid=wdu4qu2b4yb.x-ic-live-03>
2740. Okada K, Seki M, Yaguchi H, Sakuta K, Mukai T, Yamada S, et al. Polyradiculoneuropathy induced by immune checkpoint inhibitors: a case series and review of the literature. *J Neurol*. 2021;268:680-688. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00415-020-10213-x.pdf>
2741. Nannini S, Koshenkova L, Baloglu S, Chaussemy D, Noebl G, Schott R. Immune-related aseptic meningitis and strategies to manage immune checkpoint inhibitor therapy: a systematic review. *J Neurooncol*. 2022;157:533-550. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11060-022-03997-7.pdf>
2742. Duong SL, Barbiero FJ, Nowak RJ, Baehring JM. Neurotoxicities associated with immune checkpoint inhibitor therapy. *J Neurooncol*. 2021;152:265-277. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11060-021-03695-w.pdf>
2743. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15:391-404. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26906964>
2744. Velasco R, Villagre1n M, Jove9 M, Simf3 M, Vilarif1o N, Alemany M, et al. Encephalitis Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *JAMA Neurol*. 2021;78:864-873. URL: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/2777621>

2745. Harrison RA, Majd NK, Tummala S, de Groot JF. Neurologic Toxicities of Immunotherapy. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1342:417-429. URL: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-030-79308-1_18.pdf
2746. Garcia CR, Jayswal R, Adams V, Anthony LB, Villano JL. Multiple sclerosis outcomes after cancer immunotherapy. *Clin Transl Oncol.* 2019;21:1336-1342. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-019-02060-8>
2747. Marini A, Bernardini A, Gigli GL, Valente M, Muf1 iz-Castrillo S, Honnorat J, et al. Neurologic Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Neurology.* 2021;96:754-766. URL: <https://n.neurology.org/content/96/16/754.long>
2748. Gritsch D, Valencia-Sanchez C. Drug-related immune-mediated myelopathies. *Front Neurol.* 2022;13:1003270
2749. Dalvin L, Shields C, Orloff M, Sato T, Shields J. CHECKPOINT INHIBITOR IMMUNE THERAPY: Systemic Indications and Ophthalmic Side Effects. *Retina.* 2018;38(6):1063-1078. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29689030/>
2750. Martens A, Schauwvlieghe P, Madoe A, Casteels I, Aspeslagh S. Ocular adverse events associated with immune checkpoint inhibitors, a scoping review. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2023;13(1):5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36811715/>
2751. D\u2019Souza M, Nielsen D, Svane IM, Iversen K, Rasmussen PV, Madelaire C, et al. The risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nationwide Danish study. *European heart journal.* 2021;42:1621-1631
2752. Escudier M, Cautela J, Malissen N, Ancedy Y, Orabona M, Pinto J, et al. Clinical Features, Management, and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cardiotoxicity. *Circulation.* 2017;136(21):2085-2087. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29158217/>
2753. Moslehi J, Johnson D, Sosman J. Myocarditis with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2017;376(3):292. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28099832/>
2754. Mahmood S, Fradley M, Cohen J, Nohria A, Reynolds K, Heinzerling L, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(16):1755-1764. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29567210/>
2755. Salem J, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1579-1589. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30442497/>
2756. Caforio A, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix S, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34(33):2636-48, 2648a-2648d. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23824828/>
2757. Waliyan S, Lee D, Witteles R, Neal J, Nguyen P, Davis M, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Cardiotoxicity: Understanding Basic Mechanisms and Clinical Characteristics and Finding a Cure. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2021;61:113-134. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32776859/>
2758. Wei S, Meijers W, Axelrod M, Anang N, Screever E, Wescott E, et al. A Genetic Mouse Model Recapitulates Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis and Supports a Mechanism-Based Therapeutic Intervention. *Cancer Discov.* 2021;11(3):614-625. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33257470/>

2759. Nguyen L, Cooper L, Kerneis M, Funck-Brentano C, Silvain J, Brechot N, et al. Systematic analysis of drug-associated myocarditis reported in the World Health Organization pharmacovigilance database. *Nat Commun.* 2022;13(1):25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35013204/>
2760. Zhang Y, Sun C, Li Y, Qin J, Amancherla K, Jing Y, et al. Hormonal therapies up-regulate MANF and overcome female susceptibility to immune checkpoint inhibitor myocarditis. *Sci Transl Med.* 2022;14(669):eabo1981. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36322628/>
2761. Johnson D, Balko J, Compton M, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1749-1755. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27806233/>
2762. Bockstahler M, Fischer A, Goetzke C, Neumaier H, Sauter M, Kespohl M, et al. Heart-Specific Immune Responses in an Animal Model of Autoimmune-Related Myocarditis Mitigated by an Immunoproteasome Inhibitor and Genetic Ablation. *Circulation.* 2020;141(23):1885-1902. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32160764/>
2763. Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, Dupas Q, Gervais R, Madelaine J, et al. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer.* 2020;8: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31988143>
2764. Rassaf T, Totzeck M, Backs J, Bokemeyer C, Hallek M, Hilfiker-Kleiner D, et al. Onco-Cardiology: Consensus Paper of the German Cardiac Society, the German Society for Pediatric Cardiology and Congenital Heart Defects and the German Society for Hematology and Medical Oncology. *Clin Res Cardiol.* 2020;109:1197-1222. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32405737>
2765. Lehmann LH, Cautela J, Palaskas N, Baik AH, Meijers WC, Allenbach Y, et al. Clinical Strategy for the Diagnosis and Treatment of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis: A Narrative Review. *JAMA cardiology.* 2021;6:1329-1337
2766. Lyon AR, Lf3pez-Ferne1ndez T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022;43:4229-4361
2767. Power JR, Alexandre J, Choudhary A, Ozbay B, Hayek S, Asnani A, et al. Electrocardiographic Manifestations of Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis. *Circulation.* 2021;144:1521-1523. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34723640>
2768. Power JR, Alexandre J, Choudhary A, Ozbay B, Hayek SS, Asnani A, et al. Association of early electrical changes with cardiovascular outcomes in immune checkpoint inhibitor myocarditis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2022;115:315-330. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35595646>
2769. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs non-coronary disease. *Eur Heart J.* 2011;32:404-11. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21169615>
2770. Zhang L, Awadalla M, Mahmood S, Nohria A, Hassan M, Thuny F, et al. Cardiovascular magnetic resonance in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Eur Heart J.* 2020;41(18):1733-1743. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32112560/>
2771. Finke D, Heckmann MB, Herpel E, Katus HA, Haberkorn U, Leuschner F, et al. Early Detection of Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis Using (68)Ga-FAPI PET/CT. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:614997. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33718446>

2772. Zhang L, Zlotoff D, Awadalla M, Mahmood S, Nohria A, Hassan M, et al. Major Adverse Cardiovascular Events and the Timing and Dose of Corticosteroids in Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *Circulation*. 2020;141(24):2031-2034. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32539614/>
2773. Hu JR, Florido R, Lipson EJ, Naidoo J, Ardehali R, Tocchetti CG, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res*. 2019;115:854-868. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30715219>
2774. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol*. 2018;19:e447-e458. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30191849>
2775. Salem J, Allenbach Y, Vozy A, Brechot N, Johnson D, Moslehi J, et al. Abatacept for Severe Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *N Engl J Med*. 2019;380(24):2377-2379. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31189043/>
2776. Nguyen L, Bretagne M, Arrondeau J, Zahr N, Ederhy S, Abbar B, et al. Reversal of immune-checkpoint inhibitor fulminant myocarditis using personalized-dose-adjusted abatacept and ruxolitinib: proof of concept. *J Immunother Cancer*. 2022;10(4): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35383117/>
2777. Lehmann L, Heckmann M, Bailly G, Finke D, Procureur A, Power J, et al. Cardiomuscular Biomarkers in the Diagnosis and Prognostication of Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis. *Circulation*. 2023;148(6):473-486. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37317858/>
2778. Wang C, Lin J, Wang Y, Hsi D, Chen J, Liu T, et al. Case Series of Steroid-Resistant Immune Checkpoint Inhibitor Associated Myocarditis: A Comparative Analysis of Corticosteroid and Tofacitinib Treatment. *Front Pharmacol*. 2021;12:770631. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34938185/>
2779. Peleg Hasson S, Salwen B, Sivan A, Shamai S, Geva R, Merimsky O, et al. Re-introducing immunotherapy in patients surviving immune checkpoint inhibitors-mediated myocarditis. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(1):50-60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32296970/>
2780. Michot J, Lazarovici J, Tieu A, Champiat S, Voisin A, Ebbo M, et al. Haematological immune-related adverse events with immune checkpoint inhibitors, how to manage?. *Eur J Cancer*. 2019;122:72-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31634647/>
2781. Kennedy L, Salama A. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(2):86-104. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31944278/>
2782. Kroll M, Rojas-Hernandez C, Yee C. Hematologic complications of immune checkpoint inhibitors. *Blood*. 2022;139(25):3594-3604. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34610113/>
2783. Wilson N, Lockhart J, Garcia-Perdomo H, Oo T, Rojas-Hernandez C. Management and Outcomes of Hematological Immune-related Adverse Events: Systematic Review and Meta-analysis. *J Immunother*. 2022;45(1):13-24. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34469413/>
2784. Shiuan E, Beckermann K, Ozgun A, Kelly C, McKean M, McQuade J, et al. Thrombocytopenia in patients with melanoma receiving immune checkpoint inhibitor therapy. *J Immunother Cancer*. 2017;5:8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28239462/>
2785. Delanoy N, Michot J, Comont T, Kramkimel N, Lazarovici J, Dupont R, et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a

- descriptive observational study. *The Lancet Haematology*. 2019;6:e48-e57. URL: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30175-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30175-3)
2786. Petrelli F, Ardito R, Borgonovo K, Lonati V, Cabiddu M, Ghilardi M, et al. Haematological toxicities with immunotherapy in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2018;103:7-16. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.129>
2787. Davis EJ, Salem J, Young A, Green JR, Ferrell PB, Ancell KK, et al. Hematologic Complications of Immune Checkpoint Inhibitors. *The Oncologist*. 2019;24:584-588. URL: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0574>
2788. Aplastische Ane4mie. ONKOPEDIA Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGH+SSH und SGMO. 2022; URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/aplastische-anaemie/@@guideline/html/index.html>
2789. Hill A, Hill Q. Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):382-389. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30504336/>
2790. Dolan G, Benson G, Bowyer A, Eichler H, Hermans C, Jime9nez-Yuste V, et al. Principles of care for acquired hemophilia. *Eur J Haematol*. 2021;106(6):762-773. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33527471/>
2791. Immunthrombozytopenie (ITP). ONKOPEDIA Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGH+SSH und SGMO. 2021; URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-ityp/@@guideline/html/index.html>
2792. Antivirale Prophylaxe: Herpes simplex Virus Typ 1, Herpes simplex Virus Typ 2, Varicella zoster Virus. ONKOPEDIA Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGH+SSH und SGMO. 2023; URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/antivirale-prophylaxe-herpes-simplex-virus-typ-1-herpes-simplex-virus-typ-2-varicella-zoster-virus/@@guideline/html/index.html>
2793. Bakterielle Infektionen und Pneumocystis jiroveci Pneumonie - Prophylaxe Prophylaxe bei Patienten mit he4matologischen und onkologischen Erkrankungen. 2021
2794. Bommer M, Wf6lfle-Guter M, Bohl S, Kuchenbauer F. The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(19):327-334. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29875054/>
2795. Lipshultz S, Cochran T, Franco V, Miller T. Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(12):697-710. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24165948/>
2796. Margraf SM, Totzeck M. Medikamententoxische Kardiomyopathie. 2020;1. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-642-54676-1_179-2
2797. Lancellotti P, Suter TM, Lf3pez-Ferne1ndez T, Galderisi M, Lyon AR, Van der Meer P, et al. Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation: a report from the ESC Cardio-Oncology council. *European heart journal*. 2019;40:1756-1763
2798. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muf1oz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:2768-2801
2799. Battisti NML, Andres MS, Lee KA, Ramalingam S, Nash T, Mappouridou S, et al. Incidence of cardiotoxicity and validation of the Heart Failure Association-International Cardio-Oncology

- Society risk stratification tool in patients treated with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;188:149-163. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33818652>
2800. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1945-1960. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32463967>
2801. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, et al. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139:e997-e1012. URL: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIR.0000000000000679>
2802. Katzke VA, Kaaks R, Kfchn T. Lifestyle and cancer risk. *Cancer J.* 2015;21:104-10
2803. Sharifi-Rad J, Rodrigues CF, Sharopov F, Docea AO, Can Karaca A, Sharifi-Rad M, et al. Diet, Lifestyle and Cardiovascular Diseases: Linking Pathophysiology to Cardioprotective Effects of Natural Bioactive Compounds. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17
2804. Lind PM, Lind L. Are Persistent Organic Pollutants Linked to Lipid Abnormalities, Atherosclerosis and Cardiovascular Disease? A Review. *J Lipid Atheroscler.* 2020;9:334-348
2805. Turner MC, Andersen ZJ, Baccarelli A, Diver WR, Gapstur SM, Pope CA, et al. Outdoor air pollution and cancer: An overview of the current evidence and public health recommendations. *CA Cancer J Clin.* 2020
2806. Salem JE, Nguyen LS, Moslehi JJ, Ederhy S, Lebrun-Vignes B, Roden DM, et al. Anticancer drug-induced life-threatening ventricular arrhythmias: a World Health Organization pharmacovigilance study. *Eur Heart J.* 2021;42:3915-3928
2807. Curigliano G, Spitaleri G, de Braud F, Cardinale D, Cipolla C, Civelli M, et al. QTc prolongation assessment in anticancer drug development: clinical and methodological issues. *Ecancermedalscience.* 2009;3:130
2808. Viganego F, Singh R, Fradley MG. Arrhythmias and Other Electrophysiology Issues in Cancer Patients Receiving Chemotherapy or Radiation. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18:52
2809. Curigliano G, Spitaleri G, Fingert HJ, de Braud F, Sessa C, Loh E, et al. Drug-induced QTc interval prolongation: a proposal towards an efficient and safe anticancer drug development. *Eur J Cancer.* 2008;44:494-500
2810. Porta-Se1nchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K. Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review. 2017;6(12): e007724)
2811. Fradley MG, Moslehi J. QT Prolongation and Oncology Drug Development. *Card Electrophysiol Clin.* 2015;7:341-55
2812. \u010celutkien\u0117 J, Pudil R, Lf3pez-Ferne1ndez T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1504-1524
2813. Pudil R, Mueller C, \u010celutkien\u0117 J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position

- statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1966-1983
2814. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Settelmeier S, Al-Rashid F, Rassaf T, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:350-361
2815. Plana JC, Thavendiranathan P, Bucciarelli-Ducci C, Lancellotti P. Multi-Modality Imaging in the Assessment of Cardiovascular Toxicity in the Cancer Patient. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11:1173-1186
2816. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31:171-190
2817. Pareek N, Cevallos J, Moliner P, Shah M, Tan LL, Chambers V, et al. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom-a five-year experience. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1721-1731
2818. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall T, Abdelhamid M, Barbato E, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2022;43(39):3826-3924. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36017553/>
2819. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J.* 2022;43:280-299
2820. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J.* 2022;43(4):280-299. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34904661/>
2821. Zamorano JL, Gottfridsson C, Asteggiano R, Atar D, Badimon L, Bax JJ, et al. The cancer patient and cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2290-2309
2822. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15:1063-93
2823. Houbois CP, Nolan M, Somerset E, Shalmon T, Esmaeilzadeh M, Lamacie MM, et al. Serial Cardiovascular Magnetic Resonance Strain Measurements to Identify Cardiotoxicity in Breast Cancer: Comparison With Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14:962-974
2824. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, et al. Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal strain for early prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *JAMA cardiology.* 2019;4:1007-1018
2825. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, et al. Strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy. *Journal of the American College of Cardiology.* 2021;77:392-401
2826. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:715-731

2827. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM, et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e1054-e1091
2828. Du W, Piek A, Schouten EM, van de Kolk CWA, Mueller C, Mebazaa A, et al. Plasma levels of heart failure biomarkers are primarily a reflection of extracardiac production. *Theranostics*. 2018;8:4155-4169
2829. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, de Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2011;13:1-10
2830. Keramida K, Farmakis D, Lf3pez Ferne1 ndez T, Lancellotti P. Focused echocardiography in cardio-oncology. *Echocardiography*. 2020;37:1149-1158
2831. Liu JE, Barac A, Thavendiranathan P, Scherrer-Crosbie M. Strain Imaging in Cardio-Oncology. *JACC CardioOncol*. 2020;2:677-689
2832. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:493-8
2833. Negishi T, Thavendiranathan P, Penicka M, Lemieux J, Aakhus S, Miyazaki S, et al. Cardioprotection using strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy: 1 year results of the SUCCOUR trial. *European Heart Journal*. 2020;41:ehaa946. 3282
2834. Giusca S, Korosoglou G, Montenbruck M, Ger\u0161ak B, Schwarz AK, Esch S, et al. Multiparametric early detection and prediction of cardiotoxicity using myocardial strain, T1 and T2 mapping, and biochemical markers: a longitudinal cardiac resonance imaging study during 2 years of follow-up. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2021;14:e012459
2835. Vallabhaneni S, Zhang KW, Alvarez-Cardona JA, Mitchell JD, Steen H, Woodard PK, et al. Role of cardiovascular magnetic resonance in early detection and treatment of cardiac dysfunction in oncology patients. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2021;37:3003-3017
2836. Lapinskas T, Hireche-Chikaoui H, Zieschang V, Erley J, Stehning C, Gebker R, et al. Effect of comprehensive initial training on the variability of left ventricular measures using fast-SENC cardiac magnetic resonance imaging. *Sci Rep*. 2019;9:12223
2837. Korosoglou G, Giusca S, Montenbruck M, Patel AR, Lapinskas T, Gf6tze C, et al. Fast Strain-Encoded Cardiac Magnetic Resonance for Diagnostic Classification and Risk Stratification of Heart Failure Patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14:1177-1188
2838. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, Dwyer M, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *The Lancet Oncology*. 2015;16:e123-e136
2839. Demissei BG, Hubbard RA, Zhang L, Smith AM, Sheline K, McDonald C, et al. Changes in cardiovascular biomarkers with breast cancer therapy and associations with cardiac dysfunction. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9:e014708
2840. Meessen JM, Cardinale D, Ciceri F, Sandri MT, Civelli M, Bottazzi B, et al. Circulating biomarkers and cardiac function over 3 years after chemotherapy with anthracyclines: the ICOS\u2010ONE trial. *ESC heart failure*. 2020;7:1452-1466

2841. Jones M, O\u2019Gorman P, Kelly C, Mahon N, Fitzgibbon MC. High-sensitive cardiac troponin-I facilitates timely detection of subclinical anthracycline-mediated cardiac injury. *Annals of clinical biochemistry*. 2017;54:149-157
2842. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109:2749-2754
2843. Lenihan DJ, Stevens PL, Massey M, Plana JC, Araujo DM, Fanale MA, et al. The utility of point-of-care biomarkers to detect cardiotoxicity during anthracycline chemotherapy: a feasibility study. *Journal of cardiac failure*. 2016;22:433-438
2844. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131:1981-1988
2845. Abu-Khalaf MM, Safonov A, Stratton J, Wang S, Hatzis C, Park E, et al. Examining the cost-effectiveness of baseline left ventricular function assessment among breast cancer patients undergoing anthracycline-based therapy. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2019;176:261-270
2846. Wang L, Tan TC, Halpern EF, Neilan TG, Francis SA, Picard MH, et al. Major cardiac events and the value of echocardiographic evaluation in patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *The American journal of cardiology*. 2015;116:442-446
2847. Romond EH, Jeong J, Rastogi P, Swain SM, Geyer Jr CE, Ewer MS, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2\u2013positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30:3792
2848. Martel S, Maurer C, Lambertini M, Ponde N, De Azambuja E. Breast cancer treatment-induced cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16:1021-1038
2849. de Azambuja E, Ponde N, Procter M, Rastogi P, Cecchini RS, Lambertini M, et al. A pooled analysis of the cardiac events in the trastuzumab adjuvant trials. *Breast cancer research and treatment*. 2020;179:161-171
2850. Eiger D, Ponde NF, Agbor-Tarh D, Moreno-Aspitia A, Piccart M, Hilbers FS, et al. Long-term cardiac outcomes of patients with HER2-positive breast cancer treated in the adjuvant lapatinib and/or trastuzumab Treatment Optimization Trial. *British journal of cancer*. 2020;122:1453-1460
2851. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer Jr CE, Ewer M, Keefe D, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2\u2013overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23:7811-7819
2852. Martin V, Landi L, Molinari F, Fountzilas G, Geva R, Riva A, et al. HER2 gene copy number status may influence clinical efficacy to anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer*. 2013;108:668-75
2853. Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369:29-36

2854. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1659-72
2855. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1673-84
2856. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *The Lancet*. 2017;389:1195-1205
2857. Ben Kridis W, Sghaier S, Charfeddine S, Toumi N, Daoud J, Kammoun S, et al. A prospective study about trastuzumab-induced cardiotoxicity in HER2-positive breast cancer. *American Journal of Clinical Oncology*. 2020;43:510-516
2858. Tan TC, Bouras S, Sawaya H, Sebag IA, Cohen V, Picard MH, et al. Time trends of left ventricular ejection fraction and myocardial deformation indices in a cohort of women with breast cancer treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28:509-514
2859. Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(8):503-522. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32218531/>
2860. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines; Document Reviewers 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003
2861. Padegimas A, Carver JR. How to Diagnose and Manage Patients With Fluoropyrimidine-Induced Chest Pain: A Single Center Approach. *JACC CardioOncol*. 2020;2:650-654
2862. Kwakman JJ, Simkens LH, Mol L, Kok WE, Koopman M, Punt CJ. Incidence of capecitabine-related cardiotoxicity in different treatment schedules of metastatic colorectal cancer: A retrospective analysis of the CAIRO studies of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Eur J Cancer*. 2017;76:93-99
2863. Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, Fuhr HG, Andrasch H, Sigmund M. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann Oncol*. 2002;13:797-801
2864. Edvardsen T, Asch FM, Davidson B, Delgado V, DeMaria A, Dilsizian V, et al. Non-invasive imaging in coronary syndromes: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography, in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23:e6-e33
2865. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, Rehman M, Lobo R, Chakrabarti S, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918780140
2866. Desai A, Noor A, Joshi S, Kim AS. Takotsubo cardiomyopathy in cancer patients. *Cardiooncology*. 2019;5:7
2867. Nazer B, Humphreys BD, Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system: focus on hypertension. *Circulation*. 2011;124:1687-91

2868. Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. *N Engl J Med.* 2016;375:1457-1467
2869. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol.* 2010;28:2280-5
2870. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: with a special focus on cardiac repolarisation (QT interval). *Drug Saf.* 2013;36:295-316
2871. Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, Thavendiranathan P, Amir E. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2017;53:120-127
2872. Shah CP, Moreb JS. Cardiotoxicity due to targeted anticancer agents: a growing challenge. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2019;13:1753944719843435
2873. Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *N Engl J Med.* 2008;358:95-7
2874. Hamnvik OP, Choueiri TK, Turchin A, McKay RR, Goyal L, Davis M, et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer.* 2015;121:311-9
2875. Uraizee I, Cheng S, Moslehi J. Reversible cardiomyopathy associated with sunitinib and sorafenib. *N Engl J Med.* 2011;365:1649-50
2876. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, Ikizler TA, Gould ER, Brown J, et al. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension.* 2018;71:e1-e8
2877. Zang J, Wu S, Tang L, Xu X, Bai J, Ding C, et al. Incidence and risk of QTc interval prolongation among cancer patients treated with vandetanib: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7:e30353
2878. Ghatalia P, Je Y, Kaymakcalan MD, Sonpavde G, Choueiri TK. QTc interval prolongation with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer.* 2015;112:296-305
2879. Alexandre J, Salem J, Moslehi J, Sassier M, Ropert C, Cautela J, et al. Identification of anticancer drugs associated with atrial fibrillation: analysis of the WHO pharmacovigilance database. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy.* 2021;7:312-320
2880. Dong H, Yao L, Wang M, Wang M, Li X, Sun X, et al. Can ACEI/ARB prevent the cardiotoxicity caused by chemotherapy in early-stage breast cancer?-a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transl Cancer Res.* 2020;9(11):7034-7043. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35117309/>
2881. Macedo A, Hajjar L, Lyon A, Nascimento B, Putzu A, Rossi L, et al. Efficacy of Dexrazoxane in Preventing Anthracycline Cardiotoxicity in Breast Cancer. *JACC CardioOncol.* 2019;1(1):68-79. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34396164/>
2882. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35:893-911
2883. Lopez-Sendon J, Alvarez-Ortega C, Zamora Aunon P, Buno Soto A, Lyon AR, Farmakis D, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur Heart J.* 2020;41:1720-1729. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32016393>

2884. Alvarez-Cardona JA, Zhang KW, Mitchell JD, Zaha VG, Fisch MJ, Lenihan DJ. Cardiac Biomarkers During Cancer Therapy: Practical Applications for Cardio-Oncology. *Cardio Oncology*. 2020;2:791-794
2885. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol*. 2010;28:3910-6
2886. Lee K, Tripathy D, Demark-Wahnefried W, Courneya KS, Sami N, Bernstein L, et al. Effect of Aerobic and Resistance Exercise Intervention on Cardiovascular Disease Risk in Women With Early-Stage Breast Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019;5:710-714
2887. Adams SC, DeLorey DS, Davenport MH, Fairey AS, North S, Courneya KS. Effects of high-intensity interval training on fatigue and quality of life in testicular cancer survivors. *Br J Cancer*. 2018;118:1313-1321
2888. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bf6hm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-3726
2889. McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumbach A, Bf6hm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(1):4-131. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35083827/>
2890. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO CARE-5--a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15:35-47
2891. Armenian SH, Armstrong GT, Aune G, Chow EJ, Ehrhardt MJ, Ky B, et al. Cardiovascular Disease in Survivors of Childhood Cancer: Insights Into Epidemiology, Pathophysiology, and Prevention. *J Clin Oncol*. 2018;36:2135-2144
2892. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006;355:1572-1582. URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsa060185>
2893. Barac A, Murtagh G, Carver JR, Chen MH, Freeman AM, Herrmann J, et al. Cardiovascular Health of Patients With Cancer and Cancer Survivors: A Roadmap to the Next Level. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2739-46
2894. van Dalen EC, Mulder RL, Suh E, Ehrhardt MJ, Aune GJ, Bardi E, et al. Coronary artery disease surveillance among childhood, adolescent and young adult cancer survivors: A systematic review and recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Eur J Cancer*. 2021;156:127-137
2895. Pfeffer TJ, Schlothauer S, Pietzsch S, Schaufelberger M, Auber B, Ricke-Hoch M, et al. Increased Cancer Prevalence in Peripartum Cardiomyopathy. *JACC CardioOncol*. 2019;1:196-205
2896. Totzeck M, Schuler M, Stuschke M, Heusch G, Rassaf T. Cardio-oncology - strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2019;280:163-175
2897. Stoltzfus KC, Zhang Y, Sturgeon K, Sinoway LI, Trifiletti DM, Chinchilli VM, et al. Fatal heart disease among cancer patients. *Nat Commun*. 2020;11:2011

2898. Jacobse JN, Steggink LC, Sonke GS, Schaapveld M, Hummel YM, Steenbruggen TG, et al. Myocardial dysfunction in long-term breast cancer survivors treated at ages 40-50 years. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:338-346
2899. Boyne DJ, Mickle AT, Brenner DR, Friedenreich CM, Cheung WY, Tang KL, et al. Long-term risk of cardiovascular mortality in lymphoma survivors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2018;7:4801-4813
2900. Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol.* 2005;6:557-65
2901. de Vries S, Schaapveld M, Janus CPM, Daniebls LA, Petersen EJ, van der Maazen RWM, et al. Long-Term Cause-Specific Mortality in Hodgkin Lymphoma Patients. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113:760-769
2902. Armenian SH, Yang D, Teh JB, Atencio LC, Gonzales A, Wong FL, et al. Prediction of cardiovascular disease among hematopoietic cell transplantation survivors. *Blood Adv.* 2018;2:1756-1764
2903. Cao Z, Xu C, Yang H, Li S, Wang Y. The Role of Healthy Lifestyle in Cancer Incidence and Temporal Transitions to Cardiometabolic Disease. *JACC CardioOncol.* 2021;3:663-674
2904. Banke A, Fosbøl E, Møller J, Gislason G, Andersen M, Bernsdorf M, et al. Long-term effect of epirubicin on incidence of heart failure in women with breast cancer: insight from a randomized clinical trial. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(10):1447-1453. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29493047/>
2905. Pinder M, Duan Z, Goodwin J, Hortobagyi G, Giordano S. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3808-15. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17664460/>
2906. Lancellotti P, Nkomo V, Badano L, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(9):1013-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23998694/>

Versionsnummer: 2.0

Erstveröffentlichung: 11/2016

Überarbeitung von: 04/2025

Nächste Überprüfung geplant: 04/2030

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online