



Novartis Oncology
Mammakarzinom

Die Therapie mit Alpelisib

**bei Patienten mit einem HR-positiven, HER2-negativen
fortgeschrittenen Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation**

Ein Leitfaden für den Arzt

 **NOVARTIS**

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit haben wir in der Broschüre auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

Legende



Alpelisib-Therapie weiter fortführen, keine Anpassung erforderlich



Alpelisib-Therapie pausieren



Alpelisib-Therapie mit einer um 50mg reduzierten Dosierung wieder aufnehmen



Alpelisib-Therapie beenden

Impressum:

Verantwortlich: Novartis Pharma GmbH,
Business Unit Oncology, Roonstraße 25,
90429 Nürnberg

Druck: Pinsker Druck und Medien GmbH,
Mainburg/München

Weitere Informationen bekommen Sie beim Novartis Infoservice:

Per Telefon: 0911-273 121 00,
Mo.–Fr. 8:00-18:00 Uhr
(kostenfrei aus dem deutschen Festnetz und dem deutschen Mobilfunknetz)

Per Fax: 0911-273 121 60

Per Mail an: infoservice.novartis@novartis.com

Web: www.infoservice.novartis.de

Live Chat: www.chat.novartis.de

Inhaltsverzeichnis

Seite 04	Einleitung und Vorwort
Seite 05	Expertenvorstellung
Seite 07	Steckbrief Alpelisib
Seite 07	Zulassung
Seite 07	Nachweis der PIK3CA-Mutation
Seite 08	Wirkmechanismus
Seite 11	Klinische Daten zu Alpelisib
Seite 19	Anwendung und Dosierung
Seite 21	Wichtige Informationen zum Therapiestart
Seite 23	Welche Nebenwirkungen können auftreten?
Seite 27	Nebenwirkungsmanagement
Seite 27	Hyperglykämie
Seite 39	Hautausschlag
Seite 49	Diarrhö
Seite 53	Übelkeit und Erbrechen
Seite 55	Stomatitis
Seite 57	Pneumonitis
Seite 59	Weitere wichtige Sicherheitsinformationen
Seite 63	Referenzen
Seite 67	Abkürzungen

Einleitung und Vorwort

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

die endokrin-basierte Therapie ist für die Behandlung des Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (HER2)-negativen Mammakarzinoms wesentlich. Sie sollte in der metastasierten Situation direkt in der Erstlinienbehandlung eingesetzt und so lange wie möglich fortgeführt werden (Ausnahme: drohendes Organversagen). Allerdings entwickeln die meisten Tumore im Verlauf der Behandlung eine endokrine Resistenz (sekundäre endokrine Resistenz) oder sprechen in manchen Fällen *per se* nicht auf eine endokrine Therapie an (primäre endokrine Resistenz). Ein zunehmendes Verständnis der zugrundeliegenden molekularen Mechanismen ermöglicht mittlerweile den gezielten Einsatz von Medikamenten, mit dem Ziel, die primäre und sekundäre endokrine Resistenz zu überwinden oder die Resistenzentwicklung zu verzögern.

Ein wichtiges Beispiel hierfür ist der Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren, welche die Therapielandschaft des HR-positiven, HER2-negativen metastasierten Mammakarzinoms grundlegend verändert haben. Doch welche Behandlungsoptionen kommen darüber hinaus in Betracht?

Antworten auf diese Frage gibt unter anderem die SOLAR-1-Studie. Bei ca. 40 % aller Patienten findet sich eine aktivierende Mutation der intrazellulären Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K), deren gesteigerte Aktivität ursächlich für Tumorentstehung, Wachstum und Resistenzentwicklung ist. Mit dem Wirkstoff Alpelisib ist eine gezielte Hemmung der PI3K α -Untereinheit möglich. Der Einsatz von Alpelisib zusätzlich zu Fulvestrant führt im Vergleich zu Fulvestrant alleine bei Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem metastasierten Mammakarzinom, bei denen eine Mutation im zugrundeliegenden PIK3CA-Gen vorliegt, zu einem signifikant gesteigerten Therapieansprechen und einer verzögerten Krankheitsprogression.

In dieser Therapiemanagementbroschüre möchten wir Ihnen die Daten der SOLAR-1- und der BYLieve-Studie, den Wirkstoff Alpelisib, sein Einsatzgebiet und seine substanzspezifischen Nebenwirkungen vorstellen. Da eine erfolgreiche Therapie maßgeblich von der Erfahrung der Therapeuten und einem suffizienten Therapie- und Nebenwirkungsmanagement abhängt, liegt der Fokus dieser Broschüre auf Letzterem. Vor allem die mit PI3K-Inhibitoren assoziierten Hyperglykämien und dermatologischen Nebenwirkungen finden dabei eine besondere Berücksichtigung.

Wir wünschen Ihnen mit dieser Broschüre eine spannende Lektüre und vor allem einen kompetenten Ratgeber in Ihrer täglichen Therapieroutine.

November, 2020

Ihr Autorenteam

Expertenvorstellung*



PD Dr. med. Max Dieterich**
Onkologische Fachambulanz
Brustzentrum und
Gynäkologisches Krebszentrum
Universitätsfrauenklinik Rostock
am Klinikum Südstadt



Prof. Dr. med. Andreas Hamann
Medizinische Klinik IV
(Endokrinologie und Diabetologie)
Hochtaunus-Kliniken gGmbH,
Bad Homburg



Prof. Dr. med. Andreas Hartkopf
Systemische und Translationale
Gynäko-Onkologie
Universitäts-Frauenklinik Tübingen



Prof. Dr. med. Sherko Kümmel
Interdisziplinäres Brustkrebs-
zentrum
KEM|Evang. Kliniken Essen-Mitte



Dr. med. Peter Mohr
Dermatologisches Zentrum
Buxtehude
Elbe Kliniken Stade Buxtehude



Prof. Dr. med. Andreas Schneeweiss
Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT)
Universitätsklinikum und Deutsches
Krebsforschungszentrum
Heidelberg



Prof. Dr. med. Hans Tesch
Centrum für Hämatologie und
Onkologie Bethanien
Frankfurt a. M.



Prof. Dr. med. Marc Thill
Klinik für Gynäkologie und
Gynäkologische Onkologie
AGAPLESION MARKUS
KRANKENHAUS, Frankfurt a. M.



PD Dr. med. Rachel Würstlein
Brustzentrum und CCC München LMU
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe, Klinikum der
Universität München

*in alphabetischer Reihenfolge

**Herr Dr. med. Max Dieterich war bis 31.7.2020 als beratender Experte für Novartis Pharma GmbH tätig.

Steckbrief Alpelisib

Zulassung

Alpelisib wird in Kombination mit Fulvestrant angewendet zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor (HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor Rezeptor 2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie.¹

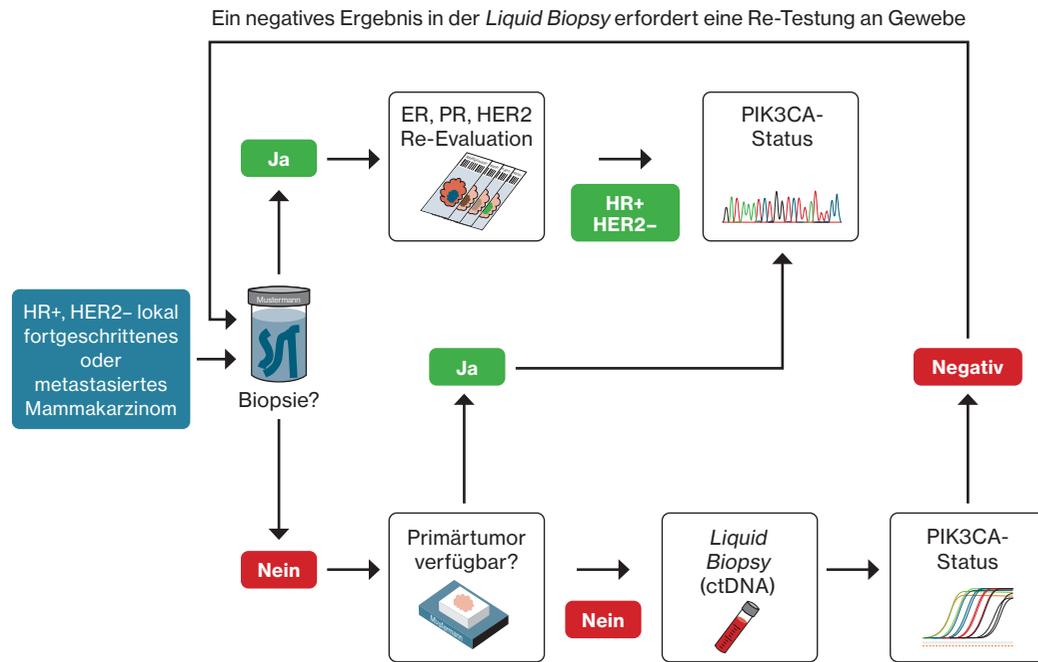
Nachweis der PIK3CA-Mutation²

Um eine mögliche PIK3CA-Mutation feststellen zu können, werden folgende Schritte empfohlen (Abb. 1):

- Die Analyse sollte an der letzten Metastasenbiopsie erfolgen.
 - Falls keine entsprechende Biopsie verfügbar ist, kann auch Material des Primärtumors zur Analyse verwendet werden.
- Die Analyse sollte nach Möglichkeit bei den Pathologen veranlasst werden, die die aktuellste Gewebeanalyse Ihrer Patienten durchgeführt haben.
- Ein Anforderungsschein mit der Bitte um PIK3CA-Mutationsbestimmung bei geplanter Alpelisib-Therapie wird an die Pathologen gesendet.
- Die Abrechnung erfolgt im ambulanten Bereich direkt über die Pathologie.

Eine Mutationsbestimmung kann – sofern kein geeignetes Tumorgewebe verfügbar ist – auch mittels *Liquid Biopsy* erfolgen. Sollte keine PIK3CA-Mutation in der *Liquid Biopsy* nachgewiesen worden sein, wird eine erneute Testung an Gewebe empfohlen, da nicht jeder Tumor ausreichend DNA für eine Mutationsanalyse an das Blut abgibt und die Gefahr eines falsch-negativen Ergebnisses besteht. Die Abrechnung einer PIK3CA-Mutationsanalyse aus einer *Liquid Biopsy* ist zurzeit noch nicht nach EBM erstattungsfähig (November 2020).

Abb. 1: Mögliches Vorgehen zur Erhebung des PI3-Kinase-Status (mod. nach 2)



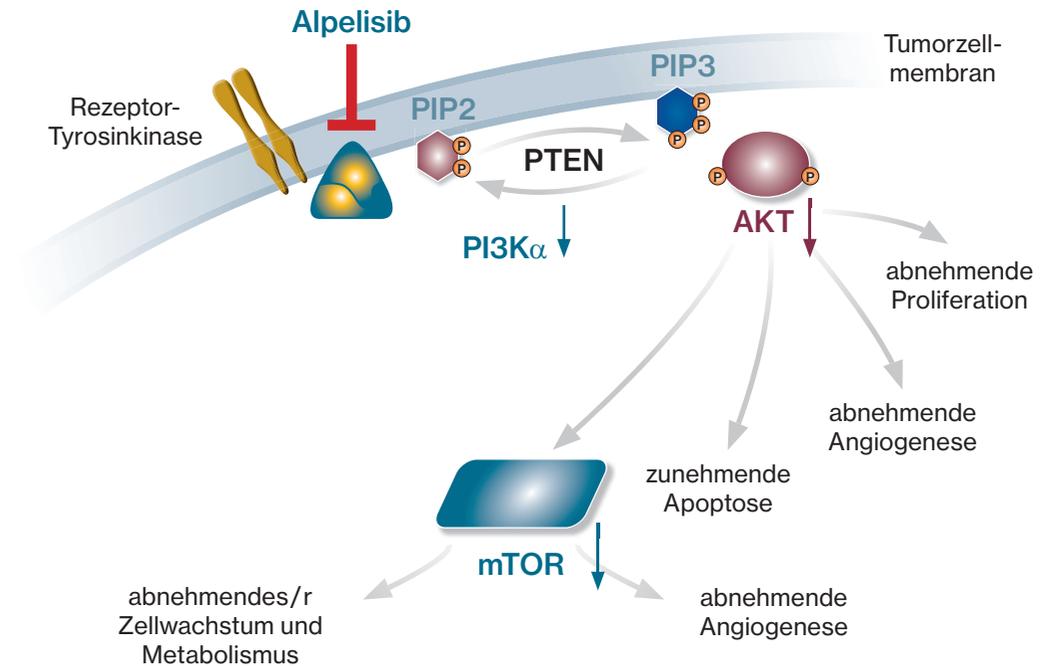
Wirkmechanismus

Eine gesteigerte Aktivität der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) ist häufig an Tumorentstehung, Wachstum und Resistenzentwicklung gegenüber unterschiedlichen Formen der endokrinen Therapie beteiligt.³ Die zugrundeliegenden Veränderungen im PIK3CA-Gen finden sich bei ca. 40% aller Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem Mammakarzinom.^{4,5} Mit der Entwicklung von Alpelisib steht ein neuartiger Therapieansatz zur Verfügung, der in der Lage ist, durch die selektive Blockade der α -Isoform der PI3K das Tumorwachstum zu hemmen und somit endokrine Resistenzen zu überwinden:

- Alpelisib ist ein oral verfügbarer, selektiver Hemmer der PI3K α -Isoform.¹
- Die PI3K reguliert über die Aktivierung von AKT (Proteinkinase B) und mTOR folgende Prozesse in der Zelle:⁶⁻⁹
 - das Überleben
 - das Wachstum
 - den Glukosestoffwechsel
 - die Proteinsynthese
 - die Angiogenese

- Eine Hyperaktivierung des PI3K/AKT-Signalwegs führt:^{6, 10-12}
 - zur malignen Transformation
 - zum Fortschreiten der Krebserkrankung
 - zur Resistenz gegenüber endokrinen Therapien

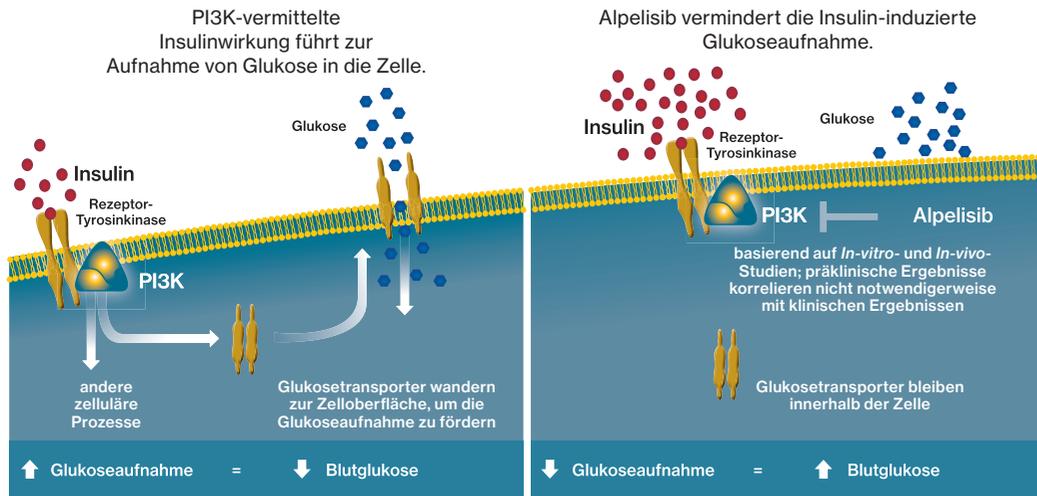
Abb. 2: Wirkmechanismus von Alpelisib (mod. nach 1, 16-18, Novartis eigene Illustration)



Hyperglykämie als On-target-Effekt

- Der PI3K/AKT-Signalweg ist auch maßgeblich an der Regulation der Glukosehomöostase beteiligt.¹
 - Bei PI3K-Hemmung werden sowohl die durch Insulin stimulierte Glukoseaufnahme in die Zelle als auch der Stoffwechsel innerhalb der Zelle gestört. Dies betrifft vornehmlich die Skelettmuskulatur.^{13,14}
 - In der Leber führt die PI3K-Hemmung zu einer Beeinträchtigung des Lipidstoffwechsels und aufgrund einer gesteigerten Glykogenolyse sowie Glukoneogenese zu einer erhöhten Glukoseproduktion.¹⁵
- Daher ist die Hyperglykämie eine erwartete Nebenwirkung der PI3K-Hemmung.¹

Abb. 3: Zunahme der Glukosekonzentration und Entstehung einer Hyperglykämie unter einer Alpelisib-Therapie (mod. nach 1, 13, 29–32)



- Weitere zu erwartende Klasseneffekte von PI3K-Inhibitoren umfassen Diarrhö und Hautausschläge.^{13, 21, 24–28, 33–35}

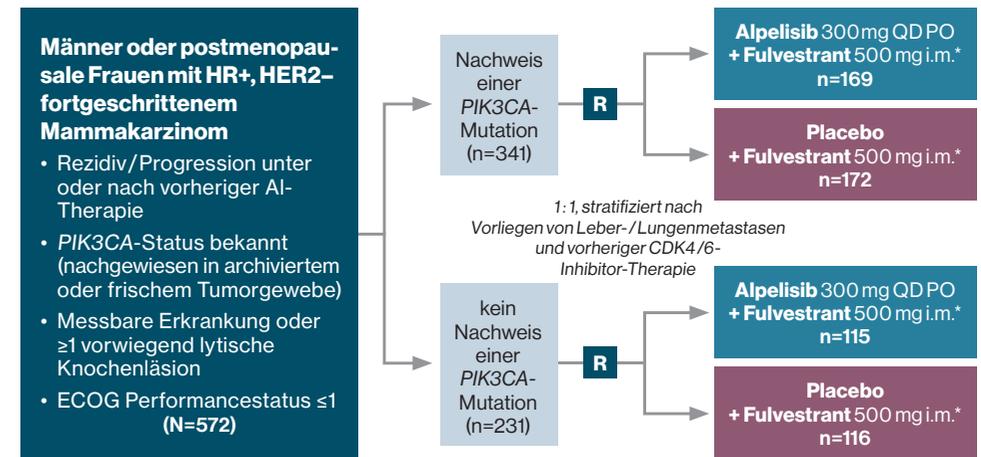
Klinische Daten zu Alpelisib
SOLAR-1-Studie (NCT02437318)¹⁹⁻²¹



Phase-III-Studie mit Alpelisib + Fulvestrant vs. Placebo + Fulvestrant bei Männern oder postmenopausalen Frauen mit HR+, HER2-fortgeschrittenem Mammakarzinom

LKP: Prof. Dr. med. Hans Tesch, Centrum für Hämatologie und Onkologie Bethanien, Frankfurt a. M.

Studiendesign^{19,20}



* Fulvestrant wird im ersten 28-Tage-Zyklus an den Tagen 1 und 15 injiziert, in den folgenden 28-Tage-Zyklen jeweils an Tag 1.

R: Randomisierung

<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • progressionsfreies Überleben (PFS) in der Kohorte mit Nachweis einer PIK3CA-Mutation <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte mit Nachweis einer PIK3CA-Mutation <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) • PFS bei Nachweis der Mutation in ctDNA 	<p>Sekundäre Endpunkte (Forts.):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte ohne Nachweis einer PIK3CA-Mutation <ul style="list-style-type: none"> • OS • PFS • objektive Ansprechrates (ORR) / klinische Benefitrate (CBR) • Sicherheit
--	---

Ergebnisse

Abb. 4: PFS in der SOLAR-1-Studie in der Kohorte mit Nachweis einer PIK3CA-Mutation (mod. nach 19, 20)

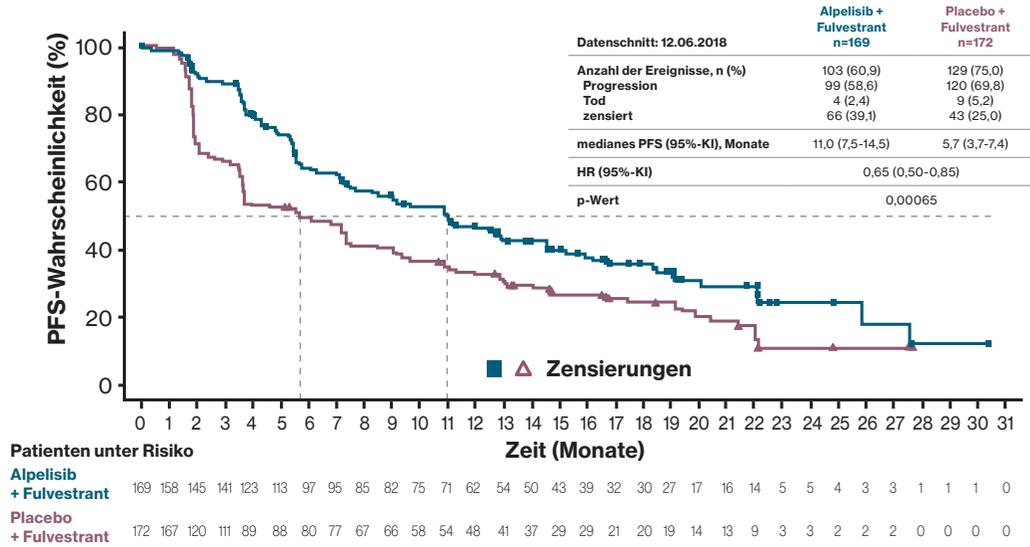


Abb. 5: PFS in der SOLAR-1-Studie in der Kohorte mit Nachweis einer PIK3CA-Mutation differenziert nach Therapie in der a) Erstlinie (therapienav in der fortgeschrittenen Situation) und b) Zweitlinie (eine vorherige endokrine Therapie in der fortgeschrittenen Situation) (mod. nach 21)

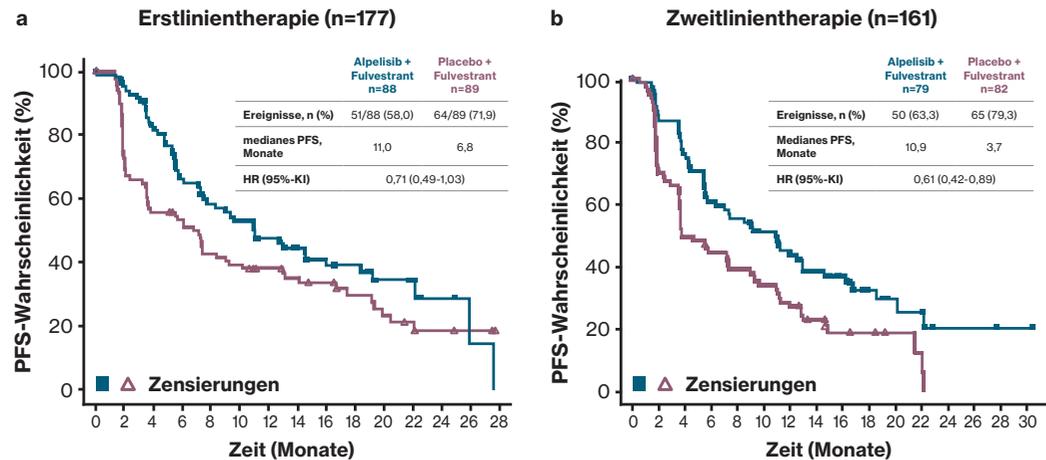
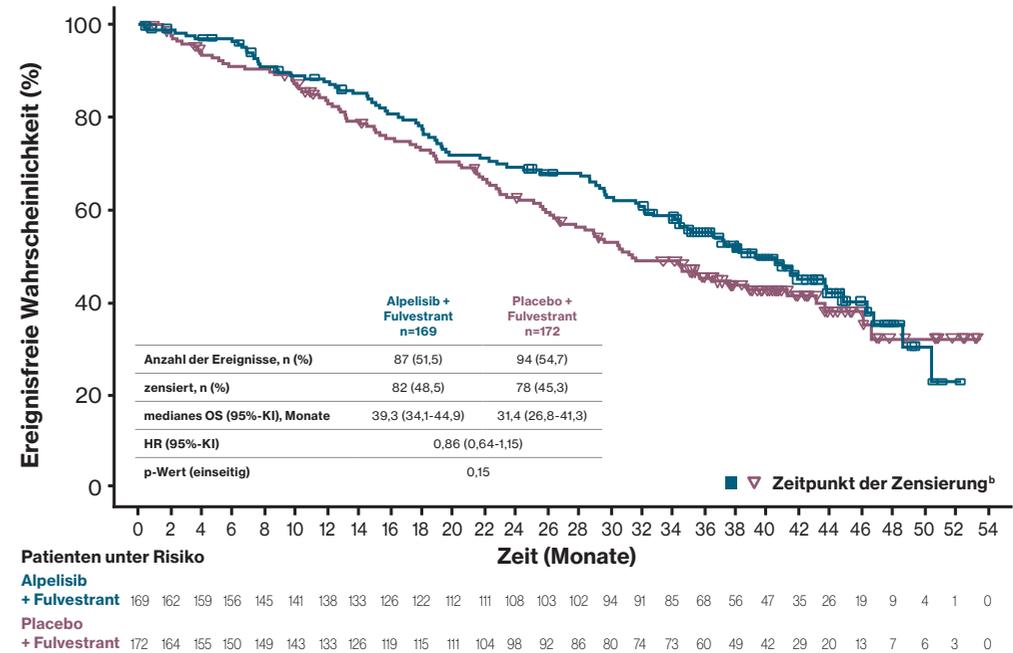
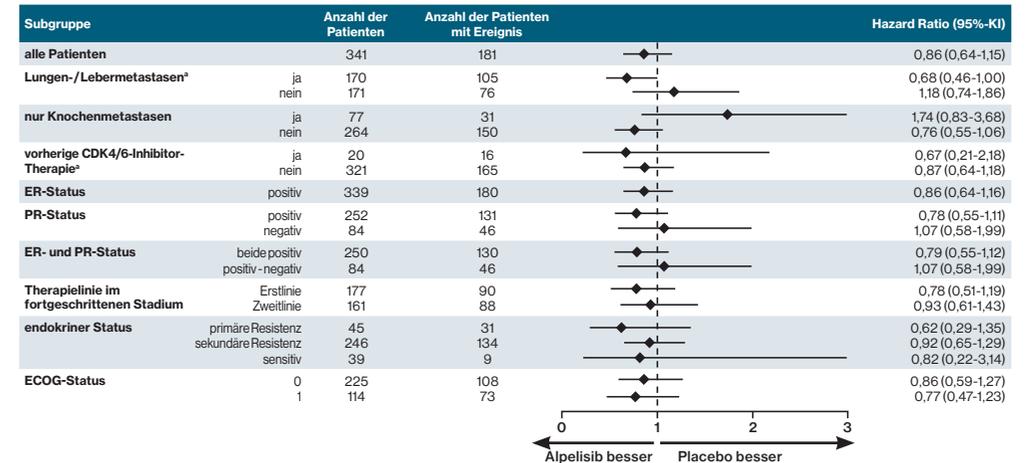


Abb. 6: OS in der SOLAR-1-Studie in der Kohorte mit Nachweis einer PIK3CA-Mutation^a (mod. nach 59)



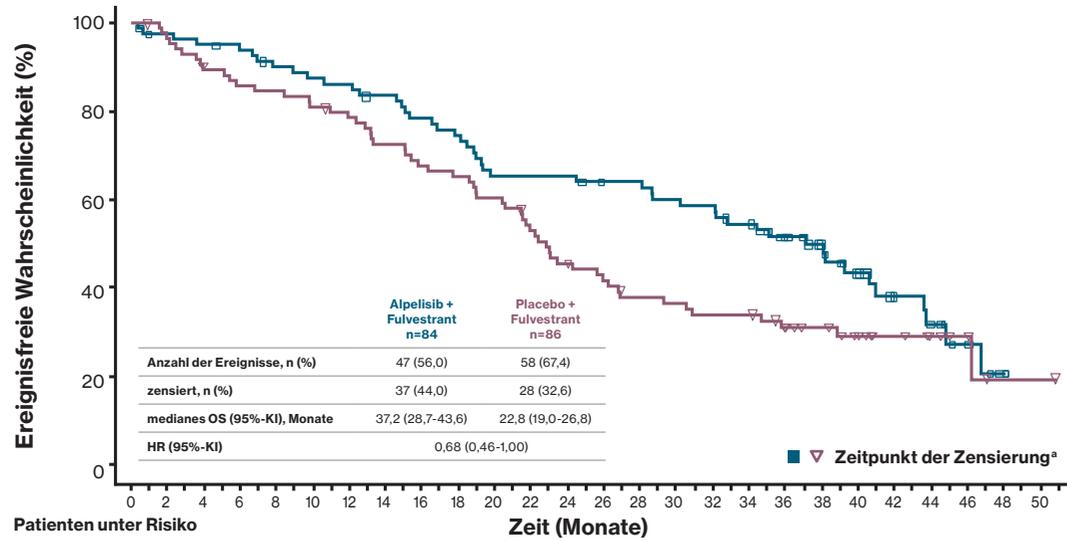
^aDie mediane Zeit zwischen Randomisierung und OS-Ereignis oder Zensierung betrug 30,8 Monate.
^bDas Datum der Zensierung ist definiert als das letzte Kontaktdatum für das OS.

Abb. 7: OS-Subgruppenanalyse in der SOLAR-1-Studie in der Kohorte mit Nachweis einer PIK3CA-Mutation (mod. nach 59)



^aDie Präsenz von Lungen- und/oder Lebermetastasen (ja/nein) und frühere CDK4/6-Inhibitor-Therapie (ja/nein) waren Stratifizierungsfaktoren. Innerhalb jedes Stratum wurde das Cox-PH-Modell nach weiteren Strata innerhalb der Studie stratifiziert.

Abb. 8: OS der Patienten mit Lungen- und/oder Lebermetastasen in der SOLAR-1-Studie in der Kohorte mit Nachweis einer PIK3CA-Mutation (mod. nach 59)

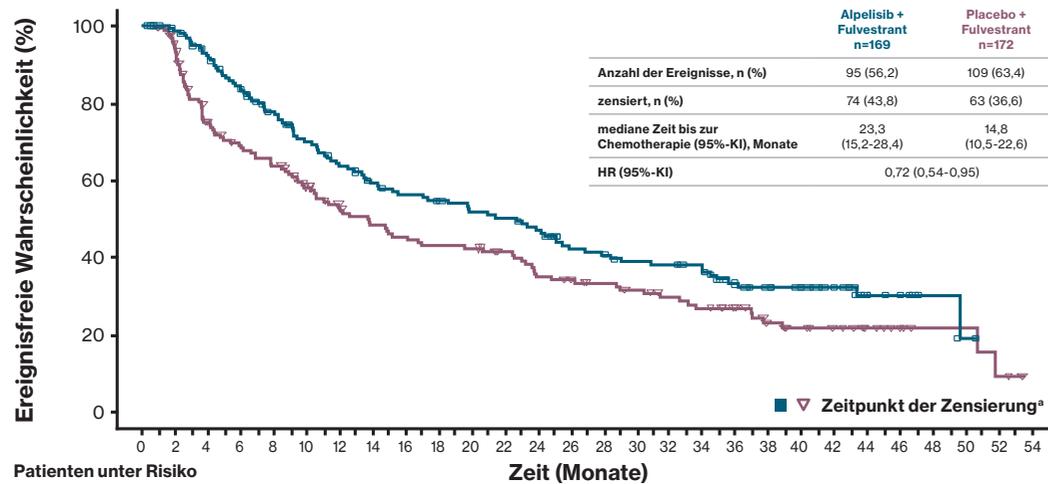


Patienten unter Risiko

Zeit (Monate)	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
0	84	86
2	78	82
4	76	75
6	74	72
8	70	71
10	68	68
12	67	65
14	64	60
16	60	56
18	57	54
20	50	50
22	50	43
24	50	37
26	47	33
28	47	29
30	44	28
32	43	26
34	39	26
36	32	20
38	25	17
40	18	13
42	12	9
44	9	6
46	5	3
48	1	1
50	0	1

^aDas Datum der Zensierung ist definiert als das letzte Kontaktdatum für das OS.

Abb. 9: Zeit bis zur ersten Chemotherapie in der SOLAR-1-Studie in der Kohorte mit Nachweis einer PIK3CA-Mutation^a (explorative Post-hoc-Analyse, mod. nach 59)

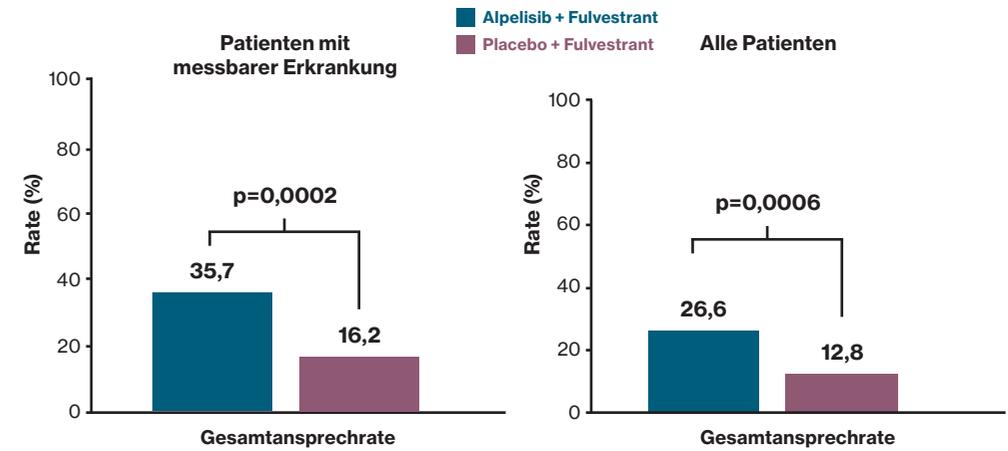


Patienten unter Risiko

Zeit (Monate)	Alpelisib + Fulvestrant	Placebo + Fulvestrant
0	169	172
2	160	156
4	147	118
6	131	107
8	116	99
10	103	86
12	93	75
14	85	68
16	80	64
18	77	61
20	71	60
22	69	55
24	64	47
26	55	44
28	53	41
30	49	38
32	48	34
34	44	31
36	34	27
38	29	20
40	26	17
42	20	14
44	12	10
46	10	6
48	4	4
50	1	4
52	0	2
54	0	0

^aZeit bis zur Chemotherapie ist definiert als Zeit seit Randomisierung bis zur ersten Chemotherapie, zensiert am letzten Kontaktdatum oder bei Tod.

Abb. 10: ORR in der SOLAR-1-Studie in der Kohorte mit Nachweis einer PIK3CA-Mutation (mod. nach 19, 20)



Weitere Informationen zur SOLAR-1-Studie in: [20]

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Alpelisib for *PIK3CA*-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer

F. André, E. Ciruelos, G. Rubovszky, M. Campone, S. Loibl, H.S. Rugo, H. Iwata, P. Conte, I.A. Mayer, B. Kaufman, T. Yamashita, Y.-S. Lu, K. Inoue, M. Takahashi, Z. Pápai, A.-S. Longin, D. Mills, C. Wilke, S. Hirawat, and D. Juric, for the SOLAR-1 Study Group*

- zusätzliche Daten zu:
 - Subgruppenanalysen
 - Nachweis PIK3CA-Mutation im Plasma

BYLieve-Studie (NCT03056755)^{22, 23}

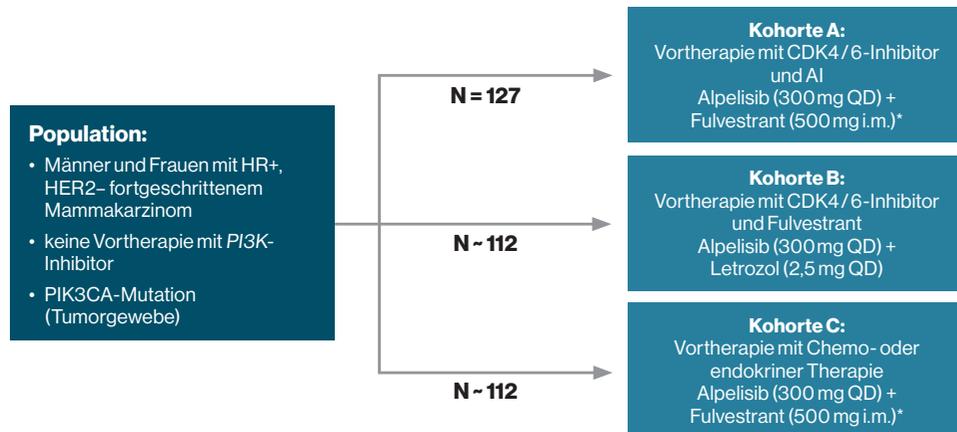


Alpelisib (BYL719) In patients with PIK3CA-mutant, HR+, HER2-advanced breast cancer

Offene Phase-II-Studie mit Alpelisib in Kombination mit Letrozol oder Fulvestrant in Abhängigkeit von der Vortherapie bei Männern oder Frauen mit HR+, HER2-fortgeschrittenem Mammakarzinom

LKP: Prof. Dr. med. Sherko Kümmel, Interdisziplinäres Brustkrebszentrum / KEM | Evang. Kliniken Essen-Mitte

Studiendesign²²



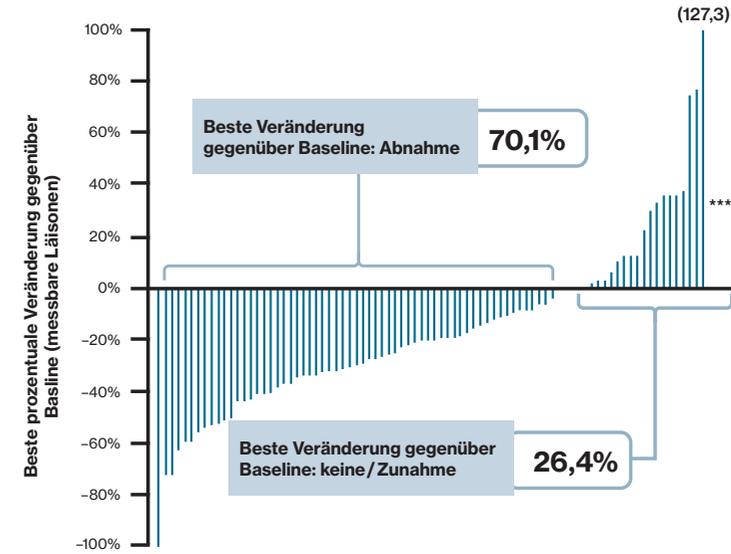
*Fulvestrant wird im ersten 28-Tage-Zyklus an den Tagen 1 und 15 injiziert, in den folgenden 28-Tage-Zyklen jeweils an Tag 1.

Primärer Endpunkt: Anteil der Patientinnen in jeder Kohorte, die nach 6 Monaten Therapie keine Progression aufweisen	Sekundäre Endpunkte: • PFS • ORR • OS • CBR • DOR • Sicherheit und Verträglichkeit	Explorativ • Biomarker
--	---	----------------------------------

- Rekrutierung für die Kohorten A und B abgeschlossen
- voraussichtliches Ende der Datenerfassung: November 2021

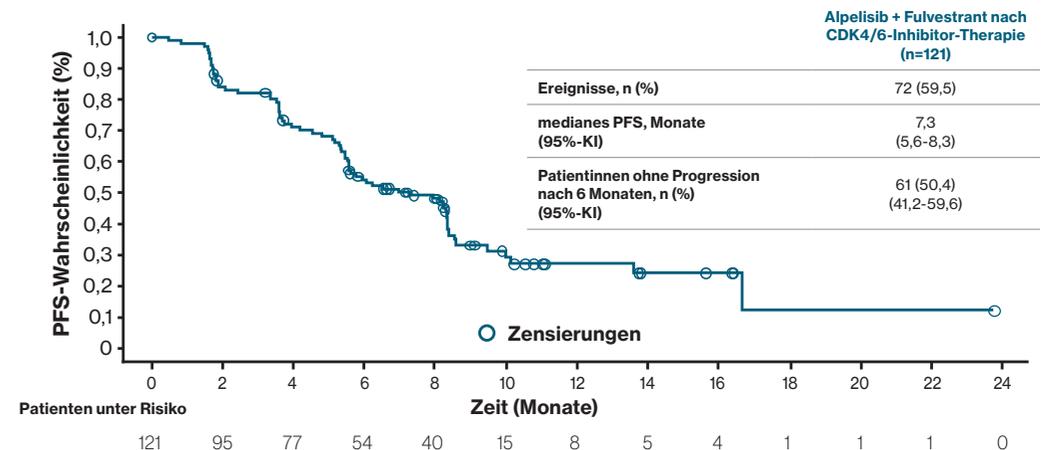
Ergebnisse

Abb. 11: Beste prozentuale Veränderung gegenüber Baseline unter Alpelisib + Fulvestrant in der Kohorte A der BYLieve-Studie (mod. nach 23)



- BYLieve: nach 6 Monaten hatten 50,4% der Patientinnen in Kohorte A noch keinen Progress; im Vergleich dazu SOLAR-1: hier waren in der Subgruppe mit CDK4/6-Inhibitor-Vorbehandlung nach 6 Monaten 44,4% der Patientinnen ohne Progress.²³

Abb. 12: PFS in der Kohorte A (mit CDK4/6-Inhibitor-Vortherapie) der BYLieve-Studie (mod. nach 23)



- Eine gematchte Analyse (*Propensity Score Matching*) mit einer *Real-World*-Population zeigte, dass die Kombination aus Alpelisib und Fulvestrant mit einem deutlichen PFS-Vorteil gegenüber den Standardtherapien verbunden war.²³

Anwendung und Dosierung¹

Empfohlene Dosierung

- 2 Filmtabletten à 150mg = 300mg einmal täglich
- dazu die Gabe von Fulvestrant intramuskulär, Dosierung gemäß Fachinformation

Einnahmeschema

	Zyklus 1			
	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4
Alpelisib oral	✓ täglich	✓ täglich	✓ täglich	✓ täglich
Fulvestrant intramuskulär	✓ Tag 1		✓ Tag 15	

	Ab Zyklus 2			
	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4
Alpelisib oral	✓ täglich	✓ täglich	✓ täglich	✓ täglich
Fulvestrant intramuskulär	✓ Tag 1			

Einnahme

- erfolgt einmal täglich oral – unzerkaut und nicht zerkleinert – zur gleichen Zeit unmittelbar nach einer Mahlzeit
- bei versäumter Dosis:
 - innerhalb von 9 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit Nachholen der Tagesdosis möglich
 - nach mehr als 9 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit Tagesdosis auslassen und am nächsten Tag Dosis wie üblich einnehmen
- bei Erbrechen nach der Einnahme von Alpelisib keine zusätzliche Dosis am selben Tag, ab dem nächsten Tag mit dem Einnahmeschema fortfahren

Anpassung der Alpelisib-Dosis (s. auch S. 27-58)

- mögliche Maßnahmen bei schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen:
 - vorübergehende Unterbrechung der Einnahme
 - schrittweise Verringerung der Dosis in 50-mg-Stufen
 - maximal zwei Dosisreduktionen (auf 200mg täglich) empfohlen



Verfügbarkeit der Alpelisib-Tabletten

Packungen:

Tagesdosis	Packungsinhalt	Anwendungsdauer	PZN
300 mg (2x 150 mg)	150mg 1x 28 FTA*	14 Tage	16020105
300 mg (2x 150 mg)	150mg 1x 56 FTA*	28 Tage	16020111
250 mg (1x 200 mg) + (1 x 50 mg)	50mg + 200mg 1x 56 FTA*	28 Tage	16020157
200 mg (1x 200 mg)	200mg 1x 28 FTA*	28 Tage	16020134

*FTA = Filmtabletten

- keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

Besondere Patientengruppen'

Ältere Patienten

- keine Dosisanpassung erforderlich

Nierenfunktionsstörung

- keine Dosisanpassung bei leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung erforderlich
- Vorsicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung
→ keine klinischen Daten

Leberfunktionsstörung

- keine Dosisanpassung bei leichten, mittelschweren oder schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klassen A, B bzw. C) erforderlich

Überdosierung

- Symptome: Hyperglykämie, Übelkeit, Asthenie und Ausschlag
- generelle symptomatische und unterstützende Maßnahmen wie erforderlich einleiten

Wichtige Informationen zum Therapiestart¹

1. Abklärung der Begleitmedikation
2. dermatologische Anamnese
3. Laboruntersuchungen (Nüchtern-Plasmaglukose [NPG] bzw. Nüchtern-Glukose [NG] = Selbstkontrolle mithilfe eines Glukometers, HbA1c)
 - Einteilung in normoglykämische/prädiabetische/diabetische Patienten, CAVE: bei Typ-1-Diabetes
4. präventive Maßnahmen: ggf. Rezept für Antihistaminika/Loperamid
5. Aufklärung der Patienten zu Hyperglykämie, Hautausschlag und gastrointestinalen Nebenwirkungen
 - a. Wann ist ein Arzt aufzusuchen?
 - b. Haben die Patienten eine Kontaktnummer für Notfälle am Abend/in der Nacht bzw. am Wochenende?
 - c. Haben die Patienten einen Patientenpass mit den wichtigsten Informationen für Notfallmediziner, Hausärzte sowie ggf. Diabetologen und Dermatologen?

Alle mit Alpelisib behandelten Patienten

	Vor Therapiebeginn	1. Zyklus				2. Zyklus				3. und 4. Zyklus	Ab 5. Zyklus
		Woche				Woche					
		1	2	3	4	1	2	3	4		
NPG	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	monatlich	monatlich	
NG (Plasma / Blut)		regelmäßige (Selbst-) Kontrollen vor allem in den ersten 2 Wochen, in Abstimmung mit einem in der Diabetestherapie erfahrenen Arzt				regelmäßige (Selbst-) Kontrollen				regelmäßige (Selbst-) Kontrollen	regelmäßige (Selbst-) Kontrollen
HbA1c	✓				✓*					im Weiteren alle 3 Monate	

*4 Wochen nach Behandlungsbeginn

Mit Alpelisib behandelte Patienten, die einen Prädiabetes, einen Diabetes (NPG ≥ 126 mg/dl, HbA1c ≥ 6,5% und/oder bereits vorhandene antidiabetische Medikation) oder einen BMI ≥ 30 kg/m² aufweisen oder ≥ 75 Jahre alt sind

Definition des Prädiabetes:

NPG 100-125mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) und/oder HbA1c 5,7-6,4%

Definition des Diabetes:

NPG ≥ 126mg/dl (≥ 7,0 mmol/l) und/oder HbA1c ≥ 6,5% (oder bereits vorhandene antidiabetische Medikation)

	Vor Therapiebeginn	1. Zyklus				2. Zyklus				3. und 4. Zyklus	Ab 5. Zyklus
		Woche				Woche					
		1	2	3	4	1	2	3	4		
NPG	✓	✓	✓		✓			✓		monatlich	monatlich
NG (Plasma /Blut)		tägliche (Selbst-) Kontrollen in den ersten 2 Wochen, danach in Abstimmung mit einem in der Diabetestherapie erfahrenen Arzt				wie erforderlich in Abstimmung mit einem in der Diabetestherapie erfahrenen Arzt				wie erforderlich in Abstimmung mit einem in der Diabetestherapie erfahrenen Arzt	wie erforderlich in Abstimmung mit einem in der Diabetestherapie erfahrenen Arzt
HbA1c	✓					✓*					im Weiteren alle 3 Monate

*4 Wochen nach Behandlungsbeginn

- zum Vorgehen bei Auftreten von Hyperglykämien unter einer Therapie mit Alpelisib s. S. 27

Welche Nebenwirkungen können auftreten?

Übersicht der häufigsten Nebenwirkungen aus der SOLAR-1-Studie

Tab. 1: Unerwünschte Ereignisse unter einer Therapie mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant, die bei mindestens 15% (alle Grade) der Teilnehmer in der SOLAR-1-Studie auftraten.²⁰

Unerwünschtes Ereignis, n (%)	Alpelisib + Fulvestrant (n = 284)			Placebo + Fulvestrant (n = 287)		
	Alle Grade	Grad 3	Grad 4	Alle Grade	Grad 3	Grad 4
alle	282 (99,3)	183 (64,4)	33 (11,6)	264 (92,0)	87 (30,3)	15 (5,2)
Hyperglykämie	181 (63,7)	93 (32,7)	11 (3,9)	28 (9,8)	1 (0,3)	1 (0,3)
Diarrhö	164 (57,7)	19 (6,7)	0	45 (15,7)	1 (0,3)	0
Übelkeit	127 (44,7)	7 (2,5)	0	64 (22,3)	1 (0,3)	0
verminderter Appetit	101 (35,6)	2 (0,7)	0	30 (10,5)	1 (0,3)	0
Hautausschlag	101 (35,6)	28 (9,9)	0	17 (5,9)	1 (0,3)	0
Erbrechen	77 (27,1)	2 (0,7)	0	28 (9,8)	1 (0,3)	0
Gewichtsverlust	76 (26,8)	11 (3,9)	0	6 (2,1)	0	0
Stomatitis	70 (24,6)	7 (2,5)	0	18 (6,3)	0	0
Fatigue	69 (24,3)	10 (3,5)	0	49 (17,1)	3 (1,0)	0
Asthenie	58 (20,4)	5 (1,8)	0	37 (12,9)	0	0
Alopezie	56 (19,7)	0	0	7 (2,4)	0	0
Schleimhautentzündungen	52 (18,3)	6 (2,1)	0	3 (1,0)	0	0
Juckreiz	51 (18,0)	2 (0,7)	0	16 (5,6)	0	0
Kopfschmerzen	50 (17,6)	2 (0,7)	0	38 (13,2)	0	0
Dysgeusie	47 (16,5)	0	0	10 (3,5)	0	0
Arthralgie	32 (11,3)	1 (0,4)	0	47 (16,4)	3 (1,0)	0

Tab. 2: Laborwertveränderungen unter einer Therapie mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant, die bei mindestens 10% (alle Grade) der Teilnehmer in der SOLAR-1-Studie auftraten.³⁶

Laborwertveränderungen (%)	Alpelisib + Fulvestrant		Placebo + Fulvestrant	
	Alle Grade	Grad 3-4	Alle Grade	Grad 3-4
Hämatologische Parameter				
Lymphozytenzahl erniedrigt	52	8	40	4,5**
Hämoglobin erniedrigt	42	4,2**	29	1**
verlängerte aPTT	21	0,7**	16	0,3**
Thrombozytenzahl erniedrigt	14	1,1	6	0**
Biochemische Parameter				
Glukose erhöht*	79	39	34	1
Kreatinin erhöht	67	2,8**	25	0,7**
γGT erhöht	52	11	44	10
ALT erhöht	44	3,5	34	2,4**
Lipase erhöht	42	7	25	6
Kalzium (korrigiert) erhöht	27	2,1	20	1,4
Glukose erniedrigt	26	0,4	14	0**
Kalium erniedrigt	14	6	2,8	0,7**
Albumin erniedrigt	14	0**	8	0**
Magnesium erniedrigt	11	0,4**	4,2	0**

*Ein Anstieg der Glukose ist aufgrund der PI3K-Hemmung eine erwartete Nebenwirkung.

**Grad4-Laborwertabweichungen wurden nicht berichtet.

- Eine Kieferosteonekrose trat bei 16/284 (5,6%) Patienten unter Alpelisib auf, davon hatten 14 Patienten gleichzeitig oder sequenziell Bisphosphonate oder Denosumab erhalten
→ bei gemeinsamer Gabe kann ein erhöhtes Osteonekrose-Risiko nicht ausgeschlossen werden.¹

Dosisanpassungen/Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen:

- Eine Unterbrechung der Alpelisib-Dosierung aufgrund von Nebenwirkungen war bei 66,5% Patienten notwendig.¹⁹
- Eine Reduktion der Alpelisib-Dosierung aufgrund von Nebenwirkungen war bei 57,7% Patienten erforderlich.¹⁹
- Ein Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen (alle Teilnehmer unabhängig vom PI3KCA-Mutationsstatus) kam in der Alpelisib-Gruppe bei 25% der Patienten und in der Placebo-Gruppe bei 4,2% der Patienten vor.^{19, 20}

Tab. 3: Unerwünschte Ereignisse (UE) unter Alpelisib + Fulvestrant in den Studien BYLieve und SOLAR-1, die zu einem Studienabbruch geführt haben (mod. nach 20, 23)

BYLieve		SOLAR-1	
UEs, die zum Studienabbruch führten (≥ 1,5%)	Kohorte A (n = 127) Alle Grade, n (%)	UEs, die zum Studienabbruch führten (≥ 1,5%)	Alpelisib + Fulvestrant (n=284) Alle Grade, n (%)
jedes UE	26 (20,5)	jedes UE	71 (25,0)
Hautausschlag	5 (3,9)	Hyperglykämie	18 (6,3)
Urtikaria	2 (1,6)	Hautausschlag	9 (3,2)
Kolitis	2 (1,6)	Diarrhö	8 (2,8)
Hyperglykämie	2 (1,6)	Fatigue	6 (2,1)
Erbechen	2 (1,6)	Übelkeit	5 (1,8)
mediane relative Dosisintensität für Alpelisib: 89,9%		mediane relative Dosisintensität für Alpelisib: 83,7%	

Tab. 4: Verlauf von Hyperglykämie, Hautausschlag und Diarrhö (mod. nach 37)

Nebenwirkung ≥ Grad 3	Mediane Zeit bis zum Auftreten, Tage (Spanne)	Mediane Dauer bis zur Verbesserung um ≥ 1 Grad, Tage (95% - KI)
Hyperglykämie	15 (5 – 395)	6 (4 – 7)
Hautausschlag	13 (9 – 571)	11 (8 – nicht schätzbar)
Diarrhö	139 (10 – 470)	18 (9 – 45)

Zu beachtende Wechselwirkungen bei der Behandlung von Nebenwirkungen¹

- Abbau von Alpelisib hauptsächlich über die Hydrolysierung zum Metaboliten BZG791
- in geringem Umfang aber auch über CYP3A4
- *in vivo* nur schwache Hemmung von ubiquitär exprimierten Effluxtransportern (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), SLC-Transportern an der Leberpforte (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) und SLC-Transportern in der Niere (OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2K)
→ klinisch nicht von Bedeutung
- Substanzen, die durch CYP2B6, CYP2C9 und CYP3A4 metabolisiert werden
→ Induktion der metabolischen Clearance durch Alpelisib
- Substanzen, die durch CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert werden
→ Inhibition der metabolischen Clearance durch Alpelisib (zeitabhängige Hemmung), sofern *in vivo* ausreichend hohe Konzentrationen erreicht werden

Hyperglykämie

Zugrunde liegende Definitionen³⁸

- **Prädiabetes:** Nüchtern-Plasmaglukose (NPG) 100 – 125 mg/dl (5,6 – 6,9 mmol/l) und/oder HbA1c 5,7 – 6,4%
- **Diabetes mellitus:** NPG \geq 126 mg/dl (\geq 7,0 mmol/l) und/oder HbA1c \geq 6,5% (oder bereits vorhandene antidiabetische Medikation)

Hintergrund

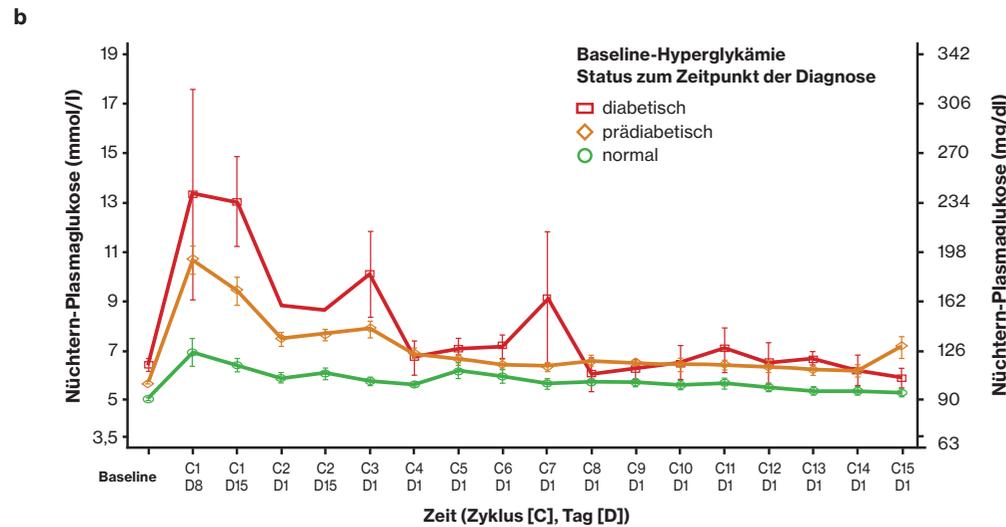
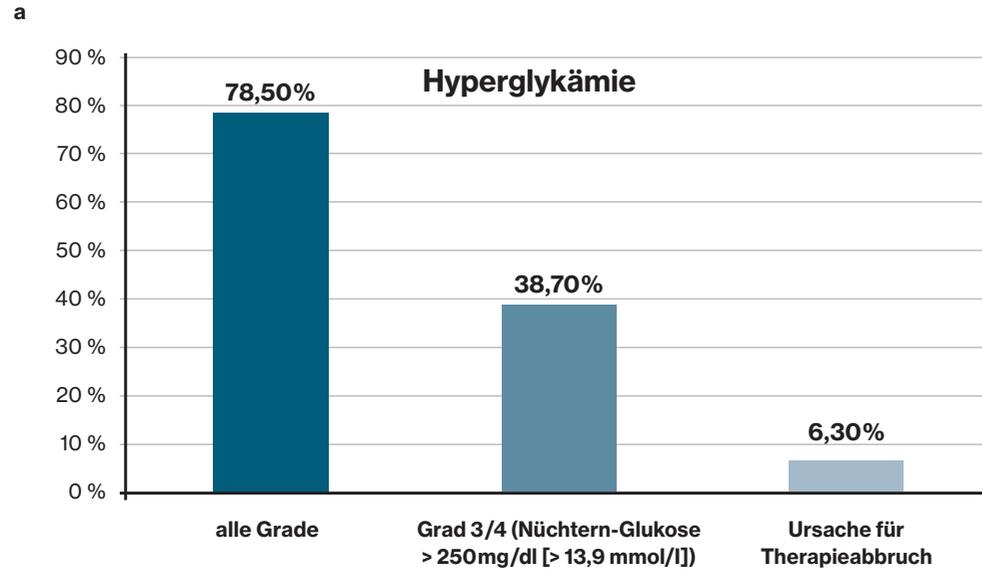
- Auftreten einer Hyperglykämie aufgrund des *On-Target*-Effekts wahrscheinlich (Abb. 3, S. 10).^{13, 14}
- erhöhte bzw. stark erhöhte Plasma-Glukose eine der häufigsten Nebenwirkungen unter Alpelisib (Abb. 13).¹
 - häufiger bei Patienten mit Prädiabetes, Diabetes mellitus oder BMI \geq 30 kg/m² vor Therapiebeginn.¹
 - Trend bei Patienten \geq 75 Jahre zu einer erhöhten Inzidenz einer Hyperglykämie Grad 3/4 (Nüchtern-Glukose [NG] > 250 mg/dl (> 13,9 mmol/l)).^{1, 20}
- 56% der Teilnehmer der SOLAR-1-Studie hatten zu Studienbeginn einen Prädiabetes.¹
- 4,2% der Teilnehmer der SOLAR-1-Studie hatten zu Studienbeginn einen Diabetes mellitus Typ 2.¹
- reversibel nach Pausieren der Alpelisib-Therapie¹

Tab. 5: Verlauf der Hyperglykämie (mod. nach 37)

Nebenwirkung \geq Grad 3	Mediane Zeit bis zum Auftreten, Tage (Spanne)	Mediane Dauer bis zur Verbesserung um \geq 1 Grad, Tage (95% - KI)
Hyperglykämie	15 (5 – 395)	6 (4 – 7)

CAVE: Die Sicherheit von Alpelisib bei allen Patienten mit Typ-1-Diabetes sowie bei Patienten mit nicht nahe-normoglykämisch kontrolliertem Typ-2-Diabetes und NPG > 140 mg/dl (7,7 mmol/l) bzw. HbA1c > 6,5% ist nicht erwiesen, da diese Patienten von der klinischen Phase-III-Studie ausgeschlossen waren.^{1, 20}

Abb. 13: Häufigkeit der Hyperglykämie unter Apelisib (a) und Verlauf der NPG-Konzentration in der Apelisib-Gruppe der SOLAR-1-Studie abhängig vom Status des Glukosestoffwechsels zu Studienbeginn (b) (mod. nach 19)



- Normalisierung der NPG-Werte bzw. Reduktion auf Ausgangsniveau bei allen Patienten, die die Apelisib-Therapie pausiert und die Fulvestrant-Therapie fortgeführt haben (Halbwertszeit von Apelisib 8 – 9 h)¹
- Patienten mit anamnestisch bekanntem (kontrolliertem) Diabetes mellitus Typ 2 in SOLAR-1-Studie eingeschlossen → engmaschigere Kontrollen und ggf. intensiviertere antidiabetische Therapie empfohlen¹

Erkennen und Management

Erkennen¹



Hinweise für die Patienten

- Aufklärung über mögliche Zeichen bzw. Symptome einer höhergradigen **Hyperglykämie**, wie übermäßiger Durst, häufigeres Wasserlassen als gewöhnlich oder Wasserlassen mit höheren Mengen als gewöhnlich, Gewichtsverlust
→ bei Auftreten unverzüglich den Arzt aufsuchen

- regelmäßige Blutzucker- (Selbst-) Kontrollen in den ersten 4 und vor allem in den ersten 2 Wochen nach Therapiebeginn für alle Patienten empfohlen
- Dauer und Häufigkeit der Glukose-Überwachung sollten nach Ermessen des Arztes wie klinisch indiziert durchgeführt werden

Alle mit Alpelisib behandelten Patienten

	Vor Therapiebeginn	1. Zyklus				2. Zyklus				3. und 4. Zyklus	Ab 5. Zyklus
		Woche				Woche					
		1	2	3	4	1	2	3	4		
NPG	✓	✓	✓		✓			✓	✓	monatlich	monatlich
NG (Plasma / Blut)		regelmäßige (Selbst-) Kontrollen vor allem in den ersten 2 Wochen, in Abstimmung mit einem erfahrenen Arzt				regelmäßige (Selbst-) Kontrollen				regelmäßige (Selbst-) Kontrollen	regelmäßige (Selbst-) Kontrollen
HbA1c	✓					✓*					✓ im Weiteren alle 3 Monate

*4 Wochen nach Behandlungsbeginn

Mit Alpelisib behandelte Patienten, die einen Prädiabetes, einen Diabetes (NPG ≥ 126 mg/dl, HbA1c ≥ 6,5% und/oder bereits vorhandene antidiabetische Medikation) oder einen BMI ≥ 30kg/m² aufweisen oder ≥ 75 Jahre alt sind

Definition des Prädiabetes:

NPG 100-125mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) und/oder HbA1c 5,7-6,4%

Definition des Diabetes:

NPG ≥ 126mg/dl (≥ 7,0 mmol/l) und/oder HbA1c ≥ 6,5% (oder bereits vorhandene antidiabetische Medikation)

	Vor Therapiebeginn	1. Zyklus				2. Zyklus				3. und 4. Zyklus	Ab 5. Zyklus
		Woche				Woche					
		1	2	3	4	1	2	3	4		
NPG	✓	✓	✓		✓			✓	✓	monatlich	monatlich
NG (Plasma / Blut)		tägliche (Selbst-) Kontrollen in den ersten 2 Wochen, danach in Abstimmung mit einem in der Diabetestherapie erfahrenen Arzt				wie erforderlich in Abstimmung mit einem in der Diabetestherapie erfahrenen Arzt				wie erforderlich in Abstimmung mit einem in der Diabetestherapie erfahrenen Arzt	wie erforderlich in Abstimmung mit einem in der Diabetestherapie erfahrenen Arzt
HbA1c	✓					✓*					✓ im Weiteren alle 3 Monate

*4 Wochen nach Behandlungsbeginn

Bestimmung der Plasma-Glukose bei Auftreten einer Hyperglykämie

Nüchtern-Glukose ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l)^{1, 39}

- regelmäßige Kontrollen der Nüchtern-Glukose gemäß lokalen Therapiestandards und in Analogie zu den Empfehlungen bei Diabetes mellitus Typ 2 (Glukoseselbstmessung notwendig bei neu diagnostiziertem Diabetes bzw. in der Einstellungsphase), bis Nüchtern-Glukose in den Zielbereich gesunken ist
- bei Behandlung mit Antidiabetika (s. Expertentipps zur Antidiabetika-Therapie):
 - mindestens wöchentliche Kontrollen der NPG, bei erhöhten Werten nach Möglichkeit Selbstkontrolle durch die Patienten mehrfach pro Woche
 - Kontrollen der Nüchtern-Blutglukose nach Anweisung eines Diabetologen bzw. in der Diabetestherapie erfahrenen Arztes

Woche ab Nachweis der Hyperglykämie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	ab 14
NG (Plasma / Blut) unter Behandlung mit Antidiabetika	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓		✓		✓
	Kontrollen mindestens einmal wöchentlich								Kontrollen mindestens alle 2 Wochen					

Management

Allgemeine Hinweise

- **Die Konsultation eines Diabetologen** bzw. eines in der Hyperglykämie-Behandlung erfahrenen Arztes:¹
 - sollte generell bereits vor Therapiebeginn erwogen und im Rahmen der Patientenaufklärung empfohlen werden.
 - wird bei Patienten mit Prädiabetes, NPG ≥ 126mg/dl, HbA1c ≥ 6,5% und/oder bereits vorhandener antidiabetischer Medikation, BMI ≥ 30kg/m² oder im Alter ≥ 75 Jahre dringend empfohlen.
 - sollte bei Patienten mit einem manifesten Diabetes mellitus möglichst immer erfolgen.
- Aufklärung aller Patienten über Veränderungen des Lebensstils wie angepasste Ernährung oder körperliche Aktivität, die zu einer Reduktion der Hyperglykämie beitragen können.¹
- Bei Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus ist bei zunehmender Hyperglykämie eine Eskalation der antidiabetischen Therapie notwendig.¹
- orale antidiabetische Therapie bei 87,4% der Patienten mit Hyperglykämie in der SOLAR-1-Studie erforderlich, darunter:
 - 75,8% der Patienten mit Metformin-Therapie allein oder in Kombination mit anderen Antidiabetika¹
- Ggf. kann eine dauerhaft eskalierte Diabetestherapie in Betracht gezogen werden, um die Dauer von Unterbrechungen der Alpelisib-Therapie zu minimieren.

Grad 1	
Definition der Schweregrade nach CTCAE⁴⁰	Nüchtern-Glukose > ULN – 160 mg/dl (> ULN – 8,9 mmol/l)
Praxistipp	Nüchtern-Glukose 126 – 160 mg/dl (7,0 – 8,9 mmol/l)
Alpelisib-Therapie¹	
Antidiabetische Therapie^{1,39,41,42}	orale antidiabetische Therapie mit Metformin einleiten (s. unten) oder bereits bestehende Therapie mit Metformin intensivieren (Dosiserhöhung, s.u.); analog zu aktuellen Empfehlungen für den Diabetes mellitus Typ 2
	<p><i>Monotherapie mit Metformin</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Die Therapie mit Metformin sollte einschleichend mit 500 mg täglich begonnen und bei guter Verträglichkeit bis zur Zieldosis von 2x 1.000 mg gesteigert werden, sofern erforderlich. <ul style="list-style-type: none"> Bei eingeschränkter Nierenfunktion mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von 30 – 44 ml/min/1,73 m² gilt eine Tageshöchstdosis von 2x 500 mg Metformin. Eine weitere Steigerung bis zur zugelassenen Höchstdosis von 3.000 mg täglich wird nicht empfohlen, da diese mit einem erhöhten Nebenwirkungsrisiko und zumeist nur geringem zusätzlichen therapeutischen Nutzen verbunden ist. Die Einnahme von Metformin sollte wegen der besseren Verträglichkeit mit oder nach der Mahlzeit erfolgen. Bei Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen sollte die maximal tolerierte Dosis angestrebt werden. Metformin sollte wieder abgesetzt werden, wenn selbst bei der Anfangsdosis von 500 mg gastrointestinale Nebenwirkungen fortbestehen, alternativ DPP4-Hemmer, SGLT2-Inhibitoren oder Pioglitazon* in Betracht ziehen. <p><i>Für weitere spezifische Empfehlungen s. Expertentipps zur Therapie mit Antidiabetika</i></p>

*in der Regel nicht erstattungsfähig

Grad 2	
Definition der Schweregrade nach CTCAE⁴⁰	Nüchtern-Glukose > 160 – 250 mg/dl (> 8,9 – 13,9 mmol/l)
Alpelisib-Therapie¹	 WEITER wenn innerhalb von 21 Tagen kein Absinken der NG ≤ 160 mg/dl (8,9 mmol/l), dann:  -50 mg plus NG-Wert-spezifische Empfehlungen beachten (s. Grad 1)
Antidiabetische Therapie^{1,39,41,42}	orale antidiabetische Therapie mit Metformin einleiten, sofern bisher nicht erfolgt (s. Empfehlung Grad 1) oder bereits bestehende Therapie intensivieren; analog zu aktuellen Empfehlungen für den Diabetes mellitus Typ 2, wie Hinzufügen eines weiteren oralen Antidiabetikums oder eines GLP-1-Rezeptoragonisten oder antidiabetische Dreierkombination, z. B. Metformin + DPP4-Hemmer + SGLT2-Inhibitor oder Metformin + Pioglitazon* + SGLT2-Inhibitor
	<ul style="list-style-type: none"> Die Abwägung der sinnvollsten Kombinationstherapie sollte vor dem Hintergrund von Alter, weiteren Komorbiditäten und möglichen Nebenwirkungen der einzelnen Präparate möglichst durch einen Diabetologen oder einen in der Diabetestherapie erfahrenen Arzt erfolgen. Zur Überwachung des Therapieeffekts und Vermeidung einer höhergradigen Hyperglykämie sollte ggf. eine engmaschigere Blutzuckerselbstkontrolle nach ärztlicher Empfehlung erfolgen. <p><i>Für weitere spezifische Empfehlungen s. Expertentipps zur Therapie mit Antidiabetika</i></p>

*in der Regel nicht erstattungsfähig

Grad 3	
Definition der Schweregrade nach CTCAE⁴⁰	Nüchtern-Glukose > 250 – 500 mg/dl (> 13,9 – 27,8 mmol/l), stationäre Behandlung notwendig
Praxistipp	umgehende ambulante Mitbetreuung in einer diabetologischen Schwerpunktpraxis bzw. Diabetesambulanz oder stationäre Behandlung veranlassen (möglichst in einer zertifizierten diabetologischen Behandlungseinrichtung)
Alpelisib-Therapie¹	<div style="text-align: center;">  <p>wenn innerhalb von 3 – 5 Tagen Absinken der NG \leq 160 mg/dl (8,9 mmol/l), dann:</p>  <p>wenn innerhalb von 3 – 5 Tagen <i>kein</i> Absinken der NG \leq 160 mg/dl (\leq 8,9 mmol/l), dann Konsultation eines in der Diabetestherapie erfahrenen Arztes bzw. möglichst eines Diabetologen</p> <p>wenn innerhalb von 21 Tagen <i>kein</i> Absinken der NG \leq 160 mg/dl (\leq 8,9 mmol/l), dann:</p>  </div>
Antidiabetische Therapie^{1,39,41,42}	<p>falls noch keine orale antidiabetische Therapie, dann antidiabetische Therapie mit Zweierkombination einleiten</p> <p>oder</p> <p>vorhandene Therapie intensivieren (s. oben)</p> <p>oder</p> <p>bei zunehmend schwerer Blutzucker-Entgleisung zusätzliche (passagere) Gabe von Insulin* (z. B. langwirksames Insulinanalogon, Start mit 0,2 IE pro kg Körpergewicht, bei Bedarf schrittweise Steigerung um jeweils 4 – 6 IE, bis NG \leq 160 mg/dl)</p> <p>plus</p> <p>intravenöse Hydratation und geeignete Therapie z. B. bei Elektrolytstörungen, Ketoazidose oder Hyperosmolarität in Betracht ziehen</p> <p>engmaschigere Überwachung der Blutglukose nach klinischer Erfordernis</p> <p><i>*Insulin nur einsetzen, wenn Alpelisib pausiert wird</i></p>
	<ul style="list-style-type: none"> • bei Nachweis einer schweren diabetischen Entgleisung kritische Überprüfung der bisher getroffenen Maßnahmen und Therapieanpassungen bei Hyperglykämie Grad 1 und 2 - Der schweren Hyperglykämie geht üblicherweise eine milde bzw. mäßige Hyperglykämie voraus, was entsprechend nahelegt, dass die diabetologische Versorgung möglicherweise bisher noch nicht adäquat optimiert wurde. • grundsätzlich bei Blutglukose > 250 mg/dl Messung der Ketonurie sinnvoll: Indikator für einen Insulinmangel und eine schwerwiegendere Stoffwechsell-entgleisung <p><i>Für weitere spezifische Empfehlungen s. Expertentipps zur Therapie mit Antidiabetika</i></p>

Grad 4	
Definition der Schweregrade nach CTCAE⁴⁰	Nüchtern-Glukose > 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l), lebensbedrohlich
Praxistipp	lebensbedrohlich, umgehende stationäre Behandlung erforderlich (möglichst in einer zertifizierten diabetologischen Behandlungseinrichtung)
Alpelisib-Therapie¹	<div style="text-align: center;">  <p>wenn innerhalb von 24 Stunden Absinken der NG \leq 500 mg/dl (27,8 mmol/l), dann: NG-Wert-spezifische Empfehlungen (< 500 mg/dl) beachten (s. Empfehlungen zu Grad 1 – 3)</p> <p>wenn innerhalb von 24 Stunden NG <i>weiter</i> \geq 500 mg/dl (27,8 mmol/l), dann:</p>  </div>
Antidiabetische Therapie^{1,39,41,42}	<p>notfallmäßige antidiabetische Therapie nach Maßgabe des behandelnden Notfallmediziners bzw. Diabetologen</p> <p>plus</p> <p>intravenöse Hydratation und geeignete Therapie z. B. bei Elektrolytstörungen, Ketoazidose oder Hyperosmolarität in Betracht ziehen</p> <p>engmaschige Überwachung der Blutglukose nach klinischer Erfordernis</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • grundsätzlich Messung der Ketonurie und zusätzlich Durchführung einer venösen Blutgasanalyse • bei länger andauernder hyperglykämischer Entgleisung langsame Absenkung des Blutzuckerniveaus gemäß üblichen Standards • bei konsequenter Beachtung der genannten Empfehlungen für die Therapie der Hyperglykämie (Grad 1 – 3) sollten schwerste Entgleisungen entsprechend Grad 4 weitestgehend vermieden werden, sind jedoch insbesondere bei Zusammentreffen mehrerer Faktoren (z. B. Therapie mit Alpelisib, vorbekannter Diabetes oder Prädiabetes + Stresshyperglykämie im Rahmen einer akuten Erkrankung) nicht auszuschließen <p><i>Für weitere spezifische Empfehlungen s. Expertentipps zur Therapie mit Antidiabetika</i></p>

Therapie mit Antidiabetika

- Beginn einer geeigneten Therapie mit Antidiabetika unter Beachtung der entsprechenden Fachinformationen in Bezug auf Dosierung und Dosisanpassungen sowie in Anlehnung an nationale und internationale Empfehlungen zur Therapie des Typ-2-Diabetes^{1, 39, 41, 42}

CAVE: Gabe von Insulin möglichst nur für 1–2 Tage bis zum Abklingen der Hyperglykämie **und** nur dann, wenn Alpelisib pausiert wurde¹

- Insulingabe angesichts der kurzen Halbwertszeit von Alpelisib (8 – 9 h) und der Erwartung, dass sich die Glukosewerte nach Unterbrechung der Alpelisib-Therapie wieder normalisieren, häufig nicht erforderlich¹



➔ Zur Therapie mit Antidiabetika

Monotherapie mit Metformin

- s. Expertentipp Grad 1

Kombinationstherapien aus zwei oder mehr Antidiabetika

- Die Empfehlungen zur Therapie der Hyperglykämie entsprechend dem CTCAE-Grad bzw. die Expertentipps lehnen sich an die Therapieempfehlungen für Patienten mit Typ-2-Diabetes an.
- Ist der antihyperglykämische Effekt von Metformin nicht ausreichend, ist ein zweites Antidiabetikum erforderlich. Die Kombinationstherapie sollte dann möglichst in Absprache mit einem Diabetologen oder einem in der Hyperglykämiebehandlung erfahrenen Arzt festgelegt werden.
- Ebenso wie Insulin sollten auch insulinotrope Substanzen, wie z.B. Sulfonylharnstoffe, nur dann eingesetzt werden, wenn andere Antidiabetika (z.B. DPP4-Hemmer, SGLT2-Hinhibitoren, Pioglitazon* und / oder GLP1-Rezeptorantagonisten) kontraindiziert sind oder sich in Mehrfachkombinationen als nicht hinreichend wirksam erweisen. Auch bei Unverträglichkeit von Metformin sollten nach Möglichkeit diese anderen Substanzen eingesetzt werden, bevor ggf. im weiteren Verlauf ein Sulfonylharnstoff oder Insulin in die Medikation aufgenommen wird.
- Um die Notwendigkeit einer Insulintherapie möglichst zu vermeiden, kann bei entsprechender Konstellation ggf. auch eine Viererkombination oraler Antidiabetika (Metformin + DPP4-Hemmer + SGLT2-Inhibitor + Pioglitazon*) oder eine Kombination von drei oralen Antidiabetika (Metformin + SGLT2-Inhibitor + Pioglitazon*) mit einem GLP1-Rezeptoragonisten eingesetzt werden. Selbst eine solche Vierfachkombination würde mit keinem relevanten Risiko für Hypoglykämien einhergehen.
- Hypoglykämie
 - Bei Einsatz von Sulfonylharnstoffen und/oder jeglicher Form der Insulintherapie ist vorab eine Aufklärung der Patienten über das Risiko von Hypoglykämien erforderlich. Zeichen einer Hypoglykämie können Tachykardie, Palpitationen,

Unruhe, Zittern, Schweißausbruch oder Heißhunger sein. Bei Auftreten derartiger Symptome sollte sicherheitshalber unverzüglich die Aufnahme schnell resorbierbarer Kohlenhydrate (z. B. in Form von Traubenzucker oder zuckerhaltiger Getränke) erfolgen und anschließend eine Blutzuckerselbstkontrolle erfolgen („Erst essen, dann messen!“)

- Bei erstmaligem Auftreten einer nächtlichen Hypoglykämie oder mehrfacher leichter Hypoglykämien während des Tages sollte unbedingt eine Rücksprache mit dem behandelnden Arzt erfolgen, um die antidiabetische Therapie entsprechend anzupassen.
- ggf. dauerhafte eskalierte Diabetestherapie erwägen, sofern nach interdisziplinärer Abwägung der Nutzen einer Therapie mit Alpelisib die Nachteile einer antidiabetischen Therapie überwiegt und dieses Vorgehen dem Patientenwunsch entspricht.

Wechselwirkungen mit PI3K-Inhibitoren

- Experimentelle Daten sprechen dafür,
 - dass die übliche Wirkung von Metformin bei PI3K-Inhibition reduziert sein kann.^{15, 43}
 - dass die Insulintherapie den Antitumor-Effekt des PI3K-Inhibitors stören bzw. abschwächen kann.⁴³ Es ist daher vor diesem Hintergrund sowie in Anbetracht aktueller Empfehlungen zur Therapie des Typ-2-Diabetes anzustreben, eine Insulintherapie nur einzusetzen, wenn eine adäquate Stoffwechselkontrolle mit den übrigen Optionen nicht gelingt.
 - dass SGLT2-Inhibitoren den Antitumor-Effekt des PI3K-Inhibitors begünstigen können.⁴³ Bei Einsatz eines SGLT2-Inhibitors ist jedoch eine sorgfältige Patientenaufklärung über das damit verbundene Risiko für Ketoazidosen, Mykosen und Infektionen des Urogenitaltrakts sowie für weitere mögliche Nebenwirkungen erforderlich.

Patientenschulung

- Patienten mit Neigung zu höhergradiger Hyperglykämie über Grad 1 hinaus sollte eine **individuelle, strukturierte Schulung** in einer qualifizierten diabetologischen Einrichtung angeboten werden, um durch eine Optimierung der antidiabetischen Therapie möglichst die Fortsetzung der Behandlung mit Alpelisib gewährleisten zu können.
- Bei SGLT2-Inhibitor-Therapie besondere Intimhygiene zur Vorbeugung von Mykosen/Infektionen des Urogenitaltrakts: Glukose nach dem Urinieren zunächst mit einem wassergetränkten und anschließend mit einem trockenen Küchenpapiertuch entfernen

Monitoring/Kontrolluntersuchungen

- Die therapeutischen Entscheidungen sollten sich anders als bei der üblichen Behandlung des Typ-2-Diabetes an den gemessenen Blutglukosewerten orientieren und nicht am HbA1c. Dieser repräsentiert die mittleren Blutglukosespiegel der letzten ca. 3 Monate und reagiert daher entsprechend träge auf die kurzfristige Entwicklung oder Verschlechterung einer Hyperglykämie unter der Therapie mit Alpelisib.

*in der Regel nicht erstattungsfähig

Diabetische Ketoazidose^{44, 45}

• Definition:

- anhaltende Hyperglykämie > 250 mg/dl (13,9 mmol/l)
- in Kombination mit ausgeprägter Ketonurie (im Stix meist +++) und Ketonämie bzw. metabolischer Azidose (pH ≤ 7,3; Bikarbonat ≤ 270 mg/dl [15 mmol/l])
- begleitet von klinischen Symptomen, z. B. Polydipsie, Polyurie, Azetongeruch in der Ausatemluft, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Schwäche, im Extremfall bei schwerer Ketoazidose bis hin zur Exsikkose, Kollapsneigung, Schockentwicklung und/oder Bewusstlosigkeit
- im Zusammenhang mit der Einnahme von SGLT2-Inhibitoren auch z. T. bei gering ausgeprägter Hyperglykämie ≤ 250 mg/dl

• Häufigkeit in SOLAR-1:

- Es wurden 2 Fälle berichtet.²⁰

• Prophylaxe:

- über Risiken und Auftreten einer Hyperglykämie mit diabetischer Ketoazidose aufklären
- über meist schleichenden Beginn und Symptome einer Ketoazidose aufklären
- über Besonderheit der Ketoazidose unter der Therapie mit SGLT2-Inhibitoren bei erstmaliger Verordnung aufklären
- Blutzuckerkontrollen einhalten
- Blutzuckertests außerhalb geplanter Kontrollen durchführen
- Ketonkörper im Urin messen (Voraussetzung: Verordnung entsprechender Teststreifen an gefährdete Patienten)

• Management:

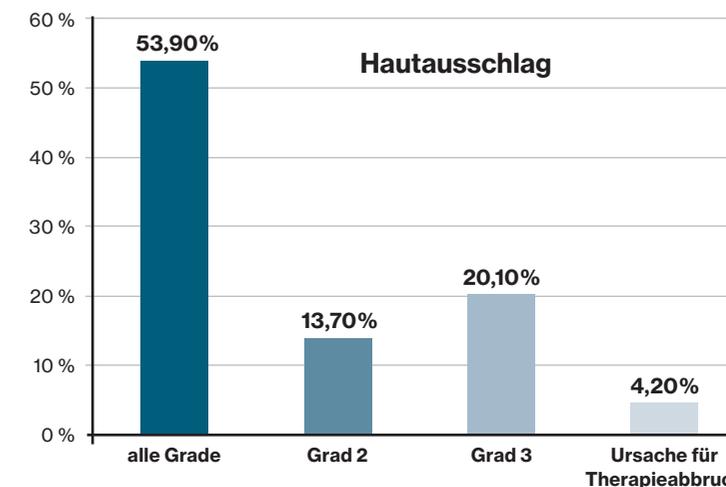
- Bei einer Ketoazidose handelt es sich um einen Notfall, der bei ausgeprägter Symptomatik eine stationäre Aufnahme erforderlich macht.

Hautausschlag

Hintergrund

- Klasseneffekt bei Anwendung von PI3K-Inhibitoren^{27, 46}
- Hautveränderungen sehr häufige Nebenwirkungen unter Alpelisib + Fulvestrant (Abb. 14)^{1, 19, 20}
- 147 (51,8%) Patienten in der SOLAR-1-Studie berichteten über Hautausschläge^{21, 37, 47}
- überwiegend leicht bis mittelschwer (Grad 1 oder 2) ausgeprägt^{1, 19, 20}
- kein Hautausschlag von Grad 4^{1, 19, 20}
- mediane Zeit bis zum ersten Auftreten (Grad ≥ 2): 12 Tage^{1, 47}
- mediane Zeit bis zur Verbesserung von Grad 3 um ≥ 1 Grad: 11 Tage³⁷

Abb. 14: Häufigkeit von Hautausschlag nach Schweregraden (mod. nach 1)



- Schwere Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom (0,4%), Erythema exsudativum multiforme (1,1%) traten in SOLAR-1 selten auf.¹
- DRESS-Syndrom (Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) wurde im Post-Marketing-Setting berichtet.¹

CAVE: Die Behandlung mit Alpelisib darf bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema exsudativum multiforme oder toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) nicht eingeleitet werden.¹



➔ Zu schweren Hautreaktionen

Bei schweren Hautreaktionen wie z.B. Stevens-Johnson-Syndrom sollte unbedingt ein Dermatologe hinzugezogen werden. Bei diesen Krankheitsbildern ist ggf. eine stationäre dermatologische Behandlung notwendig.

Dermatologische Vorerkrankungen

- Sollten Vorerkrankungen wie z. B. atopisches Ekzem, Psoriasis und chronische Urtikaria vorliegen, dann brauchen diese Patienten ggf. besondere Beachtung.



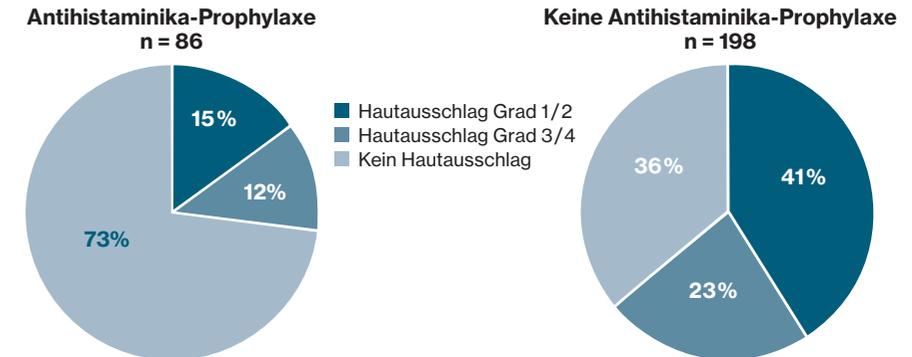
➔ Zu dermatologischen Grunderkrankungen

- Alpelisib kann eingesetzt werden, aber:
 - Behandlungskonzepte der zugrundeliegenden Hauterkrankungen müssen ggf. angepasst werden.
 - Eskalationstherapien zur Behandlung der Hauterkrankung sollten besprochen werden.
- Bei dermatologischen Grunderkrankungen sollte unbedingt frühzeitig ein Dermatologe hinzugezogen werden, auch prophylaktisch, damit die Grunderkrankung bei Therapiebeginn möglichst gut eingestellt ist.
 - den Experten vor oder unmittelbar nach Beginn der Alpelisib-Therapie einbinden

Supportive Maßnahmen – Antihistaminika

- Bei 127 (83,0%) Patienten konnte der Hautausschlag mit einer medikamentösen Therapie behandelt werden:⁴⁸
 - mindestens 1 topisches Glukokortikoid (73,9%, n = 113)
 - mindestens 1 orales Antihistaminikum (67,3%, n = 103)
- 86 Patienten mit prophylaktischer Behandlung³⁷
 - darunter 69,8% mit Antihistaminika-Therapie
- weniger höhergradige Hautausschläge bei prophylaktischer Therapie (Abb. 15)^{1,37}

Abb. 15: Inzidenz der Hautausschläge nach Schweregrad mit und ohne Antihistaminika-Prophylaxe (mod. nach 1, 37)



➔ Zu Antihistaminika

- beim Einsatz Empfehlungen der S3-Leitlinie Urtikaria berücksichtigen^{49,50}
- prinzipiell nicht verschreibungspflichtig, nur in schweren Fällen Verschreibung möglich
- Zulassungsstatus überprüfen

Prophylaxe

- prophylaktische Gabe oraler, nicht-sedierender Antihistaminika entsprechend der jeweiligen Fachinformation für mindestens 4 Wochen¹
- bei prophylaktischer Gabe Antihistaminikum der 3. Generation einsetzen, z. B. Levocetirizin (5 mg/Tag), Desloratadin (5 mg/Tag), Fexofenadin (120–180 mg/Tag) und Rupatadin (10 mg/Tag)
- Alle aufgeführten Antihistaminika sind für die Urtikaria-Therapie zugelassen und durch den Gynäkoonkologen verschreibbar.

Erkennen und Management

Erkennen¹

- Aufklärung über mögliche Zeichen oder Symptome von schweren Hautreaktionen wie Fieber, grippeähnliche Beschwerden, Schleimhautläsionen oder fortschreitender Hautausschlag, aber auch über leichtere Symptome wie Hautrötung, Juckreiz, Pusteln, Papeln etc.
- Alpelisib-induzierte Hauttoxizitäten treten häufig am Rumpf oder den Extremitäten auf (Abb. 16).⁵¹
- Dermatologen beschreiben zwei Arten von Alpelisib-induzierten Hauttoxizitäten (Abb. 17 und 18, Tab. 6).^{52, 53}

Tab. 6: Mögliche Alpelisib-induzierte Hauttoxizitäten^{52, 53}

Mögliche Hautveränderungen	Symptomatische Urtikaria → ähnelt einer Überempfindlichkeitsreaktion der Haut	Makulopapulöser Hautausschlag → vor allem Spongiose = interzelluläres Ödem in der Epidermis
Symptome	erhaben, scharf abgegrenzt, nicht schuppig, Juckreiz, selten Brennen fast immer symptomatisch	Ödembildung, schuppig, Juckreiz, eher asymptomatisch, diffus, großfleckig, Ausbreitung vom Rumpf auf die Peripherie, Gesicht selten betroffen, leichtes Fieber möglich
Mögliche supportive Therapie	ausgelöst durch Freisetzung von Histamin → Gabe von Antihistaminika sinnvoll, ggf. auch als Prophylaxe	nicht ausgelöst durch Freisetzung von Histamin → Antihistaminika nicht effektiv, Gabe von Glukokortikoiden sinnvoll, bei Juckreiz Gabe von Antihistaminika sinnvoll
	schlimmer Verlauf: wenn keine Besserung 24 – 48 Stunden nach Therapiebeginn, dann dermatologische Vorstellung erwägen und gemeinsam mit Dermatologen Dosisverdopplung der Antihistaminika oder Zwei- oder Dreifach-Kombinationen erwägen	
	grundsätzlich Hinzuziehen eines Dermatologen erwägen, da häufig auch Mischformen bzw. beide Formen gleichzeitig vorkommen können	

Abb. 16: Verteilung und Häufigkeit Alpelisib-induzierter Hauttoxizitäten (mod. nach 51)

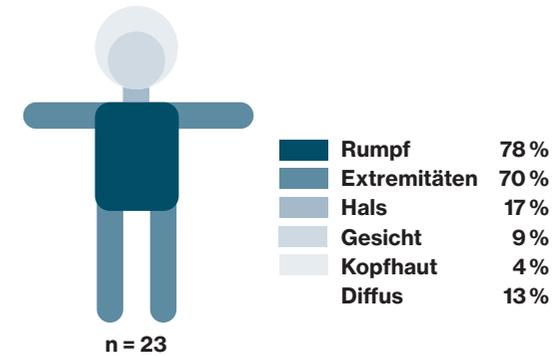


Abb. 17: Urtikaria*



* Die Bilder wurden freundlicherweise von Dr. Peter Mohr (Elbe Kliniken Stade Buxtehude) zur Verfügung gestellt.

Abb. 18: Makulopapulöser Hautausschlag⁵¹



Management

- abhängig von der Symptomatik (makulopapulöser Hautausschlag oder Urtikaria), daher: unabhängig vom Schweregrad immer Konsultation eines Dermatologen erwägen¹

Grad 1	
Definition der Schweregrade nach CTCAE⁵⁴	< 10% der Körperoberfläche betroffen
Alpelisib-Therapie¹	
Therapie des Hautausschlages¹	Beginn einer Therapie mit topischem Glukokortikoid plus Therapie mit oralem Antihistaminikum bei Juckreiz erwägen
	<ul style="list-style-type: none"> hochpotente topische Glukokortikoide wie Triamcinolon, Betamethason 1x täglich bis zur deutlichen Besserung und dann ggf. reduzieren* bei Juckreiz ein nicht-sedierendes Antihistaminikum oral 2x täglich oder Hydroxyzin oder Diphenhydramin vor dem Schlafengehen anwenden <p><small>* Reduzieren bedeutet, von einem Steroid zu einem Steroid einer niedrigeren Klasse zu wechseln oder das jeweilige Steroid nur noch alle 2 bis 3 Tage zu verabreichen</small></p>

Grad 2	
Definition der Schweregrade nach CTCAE⁵⁴	10 – 30% der Körperoberfläche betroffen
Alpelisib-Therapie¹	
Therapie des Hautausschlages¹	Beginn oder Intensivierung einer Therapie mit topischem Glukokortikoid und oralem Antihistaminikum plus Therapie mit oralem Glukokortikoid in niedriger Dosierung erwägen
	<ul style="list-style-type: none"> niedrig dosierte systemische Glukokortikoide wie Prednison 0,25 – 0,5mg/kg Körpergewicht täglich für bis zu 10 Tage, ggf. zusätzlich zu den oben (s. Grad 1) beschriebenen Maßnahmen CAVE: bei Anwendung systemischer Glukokortikoide unbedingt zusätzliche dosisabhängige diabetogene Wirkung beachten, daher können zusätzliche Messungen der Blutglukose und/oder die Einleitung bzw. Anpassung einer antidiabetischen Therapie erforderlich sein

Grad 3	
Definition der Schweregrade nach CTCAE⁵⁴	> 30% der Körperoberfläche betroffen (z.B. schwerer Ausschlag, der nicht auf die unter Grad 1 und 2 beschriebene Therapie anspricht)
Alpelisib-Therapie¹	 <p>bis Besserung auf ≤ Grad 1, dann:</p>  <p>erneutes Auftreten von Grad 3</p>  <p>bis Besserung auf ≤ Grad 1, dann:</p> 
Therapie des Hautausschlages¹	Beginn oder Intensivierung einer Therapie mit topischem / oralem Glukokortikoid und oralem Antihistaminikum erneutes Auftreten von Grad 3 Beginn oder Intensivierung einer Therapie mit topischem / oralem Glukokortikoid und oralem Antihistaminikum
	<ul style="list-style-type: none"> topische Therapie fortsetzen, da man hierdurch systemische Steroide einsparen kann und sie schneller wirken hochpotente topische Glukokortikoide wie Triamcinolon, Betamethason 1x täglich, Antihistaminika 2 – 3x täglich und systemische Glukokortikoide wie Prednison 0,5 – 1,0mg/kg Körpergewicht täglich bei Besserung des Hautausschlages innerhalb von 7 – 10 Tagen kann die Alpelisib-Therapie in der gleichen Dosis erneut begonnen werden falls kein Verschwinden, aber Besserung des Hautausschlages innerhalb von 14 Tagen weiterhin Einnahme von oralen Glukokortikoiden, dabei erneuter Versuch einer Alpelisib-Therapie für mindestens 48 h falls keine Besserung des Hautausschlages: Alpelisib abbrechen CAVE: bei Anwendung systemischer Glukokortikoide unbedingt zusätzliche dosisabhängige diabetogene Wirkung beachten, daher können zusätzliche Messungen der Blutglukose und / oder die Einleitung bzw. Anpassung einer antidiabetischen Therapie erforderlich sein

Grad 4	
Definition der Schweregrade nach CTCAE⁵⁴	Hautveränderungen verbunden mit ausgedehnter Superinfektion, mit Indikation zur intravenösen Antibiotikatherapie unabhängig von der betroffenen Körperoberfläche (schwere bullöse, blasenbildende oder exfoliative Hauterkrankungen); lebensbedrohlich
Alpelisib-Therapie¹	
	<ul style="list-style-type: none"> Therapie in einer dermatologischen Klinik oder unter konsiliarischer Begleitung wird empfohlen

Hinweise zur Anwendung der Begleitmedikation

- bei Hinweisen auf eine Superinfektion oder bei akneiformem Hautausschlag Einsatz von **topischen Antibiotika** wie Clindamycin 1-2%, Erythromycin 1-2% (Gel oder Lösung, Salben können nicht verwendet werden), Metronidazol 1%, Silbersulfadiazin⁵⁵
- bei Hinweisen auf eine Superinfektion, aber auch bei gewünschten antiinflammatorischen Effekten Einsatz von **oralen Antibiotika** wie Doxycyclin 100mg 2x täglich, Minocyclin 100mg 2x täglich, Oxytetracyclin 500mg 2x täglich⁵⁵
- Einsatz **topischer Antibiotika** bei juckender, trockener, roter Haut vermeiden, da sie nicht tief genug in die Haut eindringen, besser desinfizierende Waschlotion verwenden⁵⁶
- **topisch anzuwendende Mittel** gegen Juckreiz wie Pramoxin 1%, Doxepin-5%-Creme je 2x täglich⁵⁵
- bei schwerem oder refraktärem Pruritus Einsatz von **Gamma-Aminobuttersäure-Agonisten** wie Gabapentin 300mg alle 8 Stunden oder Pregabalin 50-75mg alle 8 Stunden, ggf. einschleichend dosieren⁵⁵



➔ **Für das Gespräch mit den Patienten**

Bei juckender / trockener / roter Haut

- häufiges Duschen und Verwendung von Seifen vermeiden
- mit kaltem oder lauwarmem Wasser waschen
- kein Schrubben der Haut während des Duschens, anschließend Haut vorsichtig trocken tupfen
- 2 – 3x täglich Wasser-basierte Cremes wie Lotionen mit z. B. Aloe Vera, Dexpanthenol, Polidocanol (ggf. mit Zusatz von Harnstoff 2 – 5%) nutzen
- alkoholhaltige Parfums, Rasierwässer, Flüssigkeiten zum Besprühen der Haut nach dem Baden vermeiden
- elektrischen Rasierer dem Nassrasieren mit Klingen vorziehen, um Verletzungen zu vermeiden
- täglich 8 – 12 Gläser Wasser (2 – 3 Liter) trinken
- direkte Sonneneinstrahlung vermeiden und ein fettarmes Sonnenschutzmittel wählen

Für juckende Haut

- zur Beruhigung des Juckreizes z. B. Zink- oder Zaubernussalbe (Hamamelis) verwenden
- Natron anstelle eines Deodorants verwenden
- milde Waschmittel und keine Weichspüler verwenden
- milde, parfümfreie Seifen verwenden
- Creme kühl lagern und auftragen
- kühle, nasse Umschläge (z. B. zerstoßene Eiswürfel in einem Handtuch) auf die zuvor eingecremte Haut legen
- Nägel kurz und sauber halten
- Druck, leichte Kleidung und Vibration anstelle von Kratzen ausprobieren, Verletzungen der Haut möglichst vermeiden
- weite Kleidung aus weichen Stoffen tragen
- bei erneutem Juckreiz wiederholt eincremen

Für trockene Haut

- Babyöl auf Sonnenblumensaat- oder Mandelbasis nach dem Duschen anwenden, solange die Haut noch feucht ist
- 2x am Tag eine milde Feuchtigkeitscreme, z. B. La Roche-Posays Lipikar Creme oder Excipial U Lipolotio (mit Zusatz von 4% Harnstoff) oder Wundsalbe und Ammoniumlactat (12%) oder ein anderes Präparat auf Empfehlung nach ärztlicher Anweisung anwenden
- Haut vor Hitze (insbesondere vor trockener Hitze), Kälte und Wind schützen

Diarrhö

Hintergrund

- Auftreten (alle Grade) bei 59,3%¹
 - Grad-2- und -3-Ereignisse bei 19,7% und 7%, kein Grad-4-Ereignis
- mediane Zeit bis zum Auftreten einer Diarrhö \geq Grad 2 (s. unten): 50 Tage (Bereich 1 Tag – 954 Tage)¹

Tab. 7: Verlauf der Diarrhö (mod. nach 37)

Nebenwirkung \geq Grad 3	Mediane Zeit bis zum Auftreten, Tage (Spanne)	Mediane Dauer bis zur Verbesserung um \geq 1 Grad, Tage (95 %-KI)
Diarrhö	139 (10 – 470)	18 (9 – 45)

- Therapieabbruch aufgrund von Diarrhö bei 2,8%¹
- schwere Diarrhöen inklusive klinischer Konsequenzen wie Dehydratation und akute Nierenschädigung wurden nur in Einzelfällen berichtet¹
 - Rückbildung unter geeigneter Therapie, z. B. Antiemetika (z. B. Ondansetron) oder Antidiarrhoika (z. B. Loperamid)

Erkennen und Management

Erkennen¹

- Aufklärung der Patienten über das mögliche Auftreten von Diarrhöen (flüssiger Stuhl/erhöhte Stuhlfrequenz)
- Patienten regelmäßig befragen und ggf. eine entsprechende Therapie einleiten

Management

	Grad 1	Grad 2	Grad 3*	Grad 4*
Definition der Schweregrade nach CTCAE⁵⁴	Zunahme um < 4 Stuhlgänge / Tag gegenüber Baseline	Zunahme um 4 – 6 Stuhlgänge / Tag gegenüber Baseline	Zunahme um ≥ 7 Stuhlgänge / Tag, stationäre Behandlung notwendig	lebensbedrohlich, sofortige Intervention erforderlich
Management¹	 + ggf. geeignete medizinische Therapie einleiten und überwachen wie klinisch erforderlich	 + Beginn oder Intensivierung einer geeigneten Therapie bis Besserung auf \leq Grad 1, dann: 	 + Beginn oder Intensivierung einer geeigneten Therapie + zusätzliche Maßnahmen gemäß den lokalen Standards wie Monitoring der Elektrolyte, Gabe von Antiemetika und Antidiarrhoika und/oder Flüssigkeitszufuhr und Elektrolytsubstitution, wie klinisch erforderlich bis Besserung auf \leq Grad 1, dann: 	

¹ Patienten müssen zusätzlich gemäß dem örtlichen Therapiestandard behandelt werden. Sofern klinisch erforderlich, schließt dies eine Überwachung der Elektrolyte, die Gabe von Antiemetika und Antidiarrhoika und/oder Flüssigkeitsersatz und Elektrolytergänzungen ein.



- bei Diarrhö Flüssigkeitszufuhr erhöhen
- Diarrhö kann auch durch die Begleitmedikation hervorgerufen/verstärkt werden (z. B. Metformin)
- bei gleichzeitiger antidiabetischer Therapie mit Metformin
→ Metformin pausieren
 - Diarrhö häufigste Nebenwirkung von Metformin
 - falls deutliche Besserung der Diarrhö nach Absetzen von Metformin → Verdacht auf Metformin-Unverträglichkeit und Ersatz von Metformin durch anderes Antidiabetikum empfohlen
 - engmaschigere Blutzuckerkontrollen bei Pausieren oder Änderung der antidiabetischen Medikation erforderlich
- Rezept für Antiemetika (z. B. Ondansetron) oder Antidiarrhoika (z. B. Loperamid) direkt bei Start der Therapie mitgeben und den Patienten empfehlen, es immer dabei zu haben
- gute und individuelle Prophylaxe/Therapie von Diarrhö, z. B. mit Loperamid, s. auch S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen Patienten⁵⁷
- Einsatz von Opiumtinktur, z. B. Dropizol, bei Diarrhö möglich, etwa wenn Loperamid nicht wirksam ist

Übelkeit und Erbrechen

Hintergrund

- Auftreten (alle Grade) von Übelkeit und Erbrechen bei 46,8% und bei 28,5%¹
 - Übelkeit von Grad 3/4 bei 2,8%¹

Erkennen und Management

Erkennen¹

- Aufklärung der Patienten über das mögliche Auftreten von Übelkeit und Erbrechen
- Patienten regelmäßig befragen und ggf. eine entsprechende Therapie einleiten

Management

Definition der Schweregrade nach CTCAE ⁵⁴	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Übelkeit	Appetitverlust ohne Veränderung der Essgewohnheiten	abnehmende Nahrungsaufnahme ohne relevanten Gewichtsverlust, Dehydrierung oder Malnutrition	Aufnahme zu weniger Kalorien in Form fester Speisen und Flüssigkeiten, Sondenernährung und stationäre Aufnahme notwendig	nicht definiert
Erbrechen	keine Intervention erforderlich	ambulante intravenöse Behandlung, medizinische Intervention erforderlich	Sondenernährung, komplette parenterale Ernährung oder stationäre Aufnahme notwendig	lebensbedrohlich, sofortige Intervention erforderlich
Management¹	 WEITER + ggf. geeignete medizinische Therapie einleiten und überwachen wie klinisch erforderlich		 PAUSE bis Besserung auf ≤ Grad 1, dann:  -50 mg	



- bei gleichzeitiger antidiabetischer Therapie mit Metformin und/ oder GLP-1-Rezeptoragonist → Metformin und GLP-1-Rezeptoragonist pausieren
 - Übelkeit/ Erbrechen häufigste Nebenwirkung von GLP-1-Rezeptoragonisten und gelegentliche Nebenwirkung von Metformin
 - falls deutliche Besserung der Symptomatik nach Absetzen der antidiabetischen Therapie → antidiabetische Therapie umstellen
 - engmaschigere Blutzuckerkontrollen bei Pausieren oder Änderung der antidiabetischen Medikation erforderlich
- Rezept für Antiemetika (z. B. Ondansetron) direkt bei Start der Therapie mitgeben und den Patienten empfehlen, es immer dabei zu haben
- gute und individuelle Prophylaxe/Therapie von Übelkeit, z. B. mit Dimenhydrinat und Metoclopramid, s. auch S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen Patienten ⁵⁷
- gute und individuelle Prophylaxe/Therapie von Erbrechen, z. B. mit Tinctura Opii, s. auch S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen Patienten ⁵⁷

Stomatitis

Hintergrund

- Auftreten (alle Grade) bei 30,3%¹
 - Grad-3/4-Ereignisse bei 2,5%:¹

Erkennen und Management

Erkennen¹

- die Patienten darauf hinweisen, dass Schleimhautentzündungen bzw. Aphthen oder Geschwüre im Mund auftreten können
 - bei Auftreten von Beschwerden unverzüglich bei dem behandelnden Arzt melden und früh intervenieren
- Mundschleimhaut untersuchen, mögliche virale (Herpes) oder Pilzinfektionen ausschließen

Management

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Definition der Schweregrade nach CTCAE⁵⁴	asymptomatisch oder milde Symptome, keine Intervention erforderlich	moderate Schmerzen oder Geschwüre, die die orale Aufnahme nicht beeinflussen, modifizierte Diät indiziert	starke Schmerzen, störend bei der oralen Aufnahme	lebensbedrohlich, sofortige Intervention erforderlich
Management¹	 + ggf. geeignete medizinische Therapie einleiten und überwachen wie klinisch erforderlich	 bis Besserung auf ≤ Grad 1, dann: 		



Zur Prophylaxe

- Mundschleimhaut durch täglich mehrfaches Spülen mit alkoholfreiem Mundwasser/Salzlösung (0,9%) feucht halten
 - 6x täglich Mundspülung, z. B. mit Kamillen- oder Salbeitee
- gründliche, aber schonende Mund- und Zahnhigiene mit einer weichen Zahnbürste
- Patienten über gute Mundhygiene aufklären
- Vermeiden von scharfen, sauren, salzigen Lebensmitteln und Antimykotika (außer bei Pilzinfektion)

Zur Therapie

- leichte Ausprägung:
 - konservative Maßnahmen wie Spülung mit nicht-alkoholischem Mundwasser oder Salzlösung (0,9%) mehrmals täglich
 - dexamethason- oder hydrokortisonhaltiges Mundwasser
 - Kühlung mit zu Kugeln gefrorenem Ananassaft oder gefrorenen Ananasstückchen (dem Inhaltsstoff Bromelain wird eine entzündungshemmende Wirkung zugeschrieben)
- schwere Ausprägung:
 - topische analgetische Mundbehandlung mit Lokalanästhetika (z. B. Benzocain, Butylaminobenzoat, Tetracainhydrochlorid, Menthol oder Phenol)
 - alternativ Benzocain-Lutschtabletten
 - Mundbehandlung mit topischen Kortikosteroiden (Triamcinolon Mundpaste 0,1%)
- keine Wirkstoffe verwenden, die Alkohol, Wasserstoffperoxid, Jod und Thymian-Derivate enthalten
- bei Prothesenträgern Haftcreme mit Lidocain versetzen
- antivirale Therapie bzw. Antimykotika nur bei tatsächlich nachgewiesener Infektion einsetzen. **CAVE:** mögliche Interaktion mit Alpelisib-Verstoffwechslung beachten (z. B. Fluconazol)
- Mundspülungen mit „*Magic Mouthwash*“ sollen analgetisch oder anästhetisch wirken und die entzündete Schleimhaut mit einem Schutzfilm überziehen. In der Literatur finden sich verschiedene Rezepturen; eine davon besteht aus 5 ml visköser Lidocain-Lösung 0,5%, 0,25ml Diphenhydramin-Lösung 0,0312% und 14,75ml einer Aluminiumhydroxid-Suspension.⁵⁸

Pneumonitis

Hintergrund

- Pneumonitis inklusive schwerer Fälle von Pneumonitis/akuter interstitieller Lungenerkrankung möglich
 - 1,8% (alle Grade)
 - 0,4% (Grad 3/4)

Erkennen und Management

Erkennen¹

- Patienten darüber aufklären, sich bei neu aufgetretenen oder sich verschlechternden Atemwegssymptomen unverzüglich bei dem Arzt zu melden
- mögliche Differenzialdiagnose COVID-19-Infektion (s. Expertentipp unten)

Management

	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Definition der Schweregrade nach CTCAE⁵⁴	asymptomatisch, nur klinisches oder diagnostisches Monitoring notwendig, keine Interventionen erforderlich	symptomatisch, medizinische Intervention notwendig, limitiert Aktivitäten des täglichen Lebens (z.B. Haushalt, Wäsche waschen, Kochen etc.)	schwere Symptome, limitiert selbstversorgende Aktivitäten des täglichen Lebens (z.B. persönliche Hygiene, Anziehen etc.), Sauerstoffgabe erforderlich	lebensbedrohliche respiratorische Symptome, Interventionen wie Tracheotomie oder Intubation erforderlich
Management¹	bei Verdacht  bei bestätigter Diagnose: 			

- Alpelisib-Therapie bei folgenden Patienten bzw. in folgenden Situationen abbrechen:
 - bei neu aufgetretenen oder sich verschlechternden Atemwegssymptomen oder bei Verdacht auf Pneumonitis
 - bei Patienten mit unspezifischen respiratorischen Anzeichen und Symptomen wie Hypoxie, Husten, Dyspnoe oder interstitiellen Infiltraten auf Röntgenaufnahmen und bei denen Infektionen, neoplastische Neubildungen sowie andere Ursachen mithilfe geeigneter Untersuchungen ausgeschlossen wurden
- Diagnose einer nicht-infektiösen Pneumonitis in Betracht ziehen



➤ Zur Prophylaxe

- alle Patienten beobachten und regelmäßig nach neuen oder veränderten Lungensymptomen befragen

➤ Zur Diagnose

- bei Symptomen wie Husten und Fieber weitere Abklärung inklusive Computertomografie und ggf. weitere Tests auf Infektionen erforderlich
- Abgrenzung zu COVID-19-Infektion
 - geeignete Differenzialdiagnose empfohlen
 - zum Ausschluss Abstrich durchführen
 - Krebspatienten sind Risikopatienten!

➤ Zur Therapie

- bei Verdacht sofort Lungenfacharzt hinzuziehen und Therapie beginnen
- Gabe von Glukokortikoiden in hohen Dosen
- Gabe von Antibiotika bei Verdacht auf bakterielle Ursache
- Absetzen anderer Medikamente, die mit dem Auftreten der Pneumonitis im Zusammenhang stehen könnten

Weitere wichtige Sicherheitsinformationen¹

Überempfindlichkeit (einschließlich anaphylaktischer Reaktionen)

- schwere Überempfindlichkeitsreaktionen inklusive anaphylaktischer Reaktionen und anaphylaktischem Schock möglich
 - häufige Nebenwirkung (alle Grade: 3,9%)
 - Grad 3/4-Ereignisse kommen gelegentlich (0,7%) vor
- Symptome: Dyspnoe, Hitzegefühl, Ausschlag, Fieber oder Tachykardie
- Management bei schweren Überempfindlichkeitsreaktionen
 - Alpelisib dauerhaft absetzen
 - keine Wiederaufnahme der Therapie
 - unverzüglich geeignete Behandlung einleiten

Kieferosteonekrose

- trat bei 16/284 (5,6%) Patienten in der SOLAR-1-Studie auf, darunter 15 Patienten mit gleichzeitiger Bisphosphonat-/Denosumab-Therapie
 - Vorsicht bei gemeinsamer oder sequenzieller Anwendung von Alpelisib und Bisphosphonaten oder Denosumab
- kein Therapiebeginn mit Alpelisib bei anhaltender Osteonekrose des Kiefers aus einer früheren oder gleichzeitigen Behandlung mit Bisphosphonaten/Denosumab
- Patienten darüber aufklären, sich bei neu aufgetretenen oder sich verschlechternden Symptomen wie Zahnlockerungen, Schmerzen, Schwellungen, nicht heilenden Wunden im Mund oder Ausfluss unter einer Alpelisib-Therapie unverzüglich bei dem Arzt zu melden
- Bei Patienten, die eine Osteonekrose des Kiefers entwickeln, sollte die medizinische Standardbehandlung eingeleitet werden.

Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung mit BCRP-Inhibitoren

- Alpelisib ist ein BCRP-Substrat *in vitro*
 - BCRP-Inhibition kann systemische Exposition gegenüber Alpelisib erhöhen
- bei gemeinsamer Gabe von Alpelisib mit BCRP-Inhibitoren wie Eltrombopag, Lapatinib, Pantoprazol auf mögliche Toxizitäten achten und überwachen

Gleichzeitige Anwendung mit säurereduzierenden Wirkstoffen

- Arzneimittel wie Protonenpumpenhemmer, H₂-Rezeptorantagonisten und Antazida
 - Die gleichzeitige Gabe des H₂-Rezeptorantagonisten Ranitidin und Alpelisib führte zu einer leicht verringerten Bioverfügbarkeit von Alpelisib und einer verminderten Gesamtexposition von Alpelisib.
- Alpelisib kann mit säurereduzierenden Arzneimitteln verabreicht werden, wenn es unmittelbar nach der Nahrung eingenommen wird

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Substraten

- keine Dosisanpassung bei gleichzeitiger Gabe von Alpelisib und CYP3A4-Substraten wie Everolimus und Midazolam
- Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung von Alpelisib und CYP3A4-Substraten, die ebenfalls ein zusätzliches Potenzial zur zeitabhängigen Inhibition und Induktion von CYP3A4 haben, das ihren eigenen Stoffwechsel beeinflusst, z. B. Rifampicin, Ribociclib, Encorafenib

Gleichzeitige Anwendung mit CYP2C9-Substraten mit enger therapeutischer Breite

- Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung von Alpelisib und CYP2C9-Substraten mit enger therapeutischer Breite, da die Wirkung von Alpelisib vermindert sein kann
- klinische Daten fehlen

Gleichzeitige Anwendung mit sensitiven CYP2B6-Substraten mit enger therapeutischer Breite

- Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung von Alpelisib und CYP2B6-Substraten wie Bupropion oder CYP2B6-Substraten mit enger therapeutischer Breite, da Alpelisib die klinische Aktivität dieser Arzneimittel vermindern kann

Gleichzeitige Anwendung mit Substanzen, die Substrate für Transporter sind

- Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung von Alpelisib und Substraten für Transporter wie OAT3, intestinalem BCRP oder P-gp mit engem therapeutischen Index, da Alpelisib deren Aktivität hemmen kann
- Alpelisib sollte mit Vorsicht in Kombination mit sensitiven Substraten dieser Transporter verwendet werden, die einen engen therapeutischen Index aufweisen, da Alpelisib die systemische Exposition dieser Substrate erhöhen kann

Gleichzeitige Anwendung mit hormonellen Kontrazeptiva

→ keine Untersuchungen zu möglichen Wechselwirkungen mit Alpelisib

Bei Unklarheiten zu möglichen Wechselwirkungen lesen Sie bitte die entsprechende Fachinformation. Sie können sich auch gerne an den medizinischen Informationsservice von Novartis wenden:

Per Telefon: 0911-273 121 00, Mo.–Fr. 8:00-18:00 Uhr
(kostenfrei aus dem deutschen Festnetz und dem deutschen Mobilfunknetz)

Per Fax: 0911-273 121 60 • Per Mail an: infoservice.novartis@novartis.com

Web: www.infoservice.novartis.de • Live Chat: www.chat.novartis.de

Referenzen

- ¹ Fachinformation Piqray®
- ² Billich A (Redaktion). PIK3CA-Mutation beim fortgeschrittenen Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom. *Spectrum Pathologie*. 2019;1:32–34
- ³ Hartkopf A *et al.* Endocrine resistant breast cancer - Mechanisms and Treatment. *Breast Care*. 2020; in press
- ⁴ The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive Molecular Portraits of Human Breast Tumours. *Nature*. 2012;490:61–70
- ⁵ Mollon L *et al.* A systematic literature review of the prevalence of PIK3CA mutations and mutation hotspots in HR+ /HER2- metastatic breast cancer. *Cancer Res*. 2018;78(13 Suppl):Abstract 1207. Presented at AACR 2018; abstr. 1207
- ⁶ Miller TW *et al.* Phosphatidylinositol 3-kinase and antiestrogen resistance in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(33):4452–4461
- ⁷ Saal LH *et al.* Poor prognosis in carcinoma is associated with a gene expression signature of aberrant PTEN tumor suppressor pathway activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(18):7564–7569
- ⁸ Hosford SR, Miller TW. Clinical potential of novel therapeutic targets in breast cancer: CDK4/6, Src, JAK/STAT, PARP, HDAC, and PI3K/AKT /mTOR pathways. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2014;7:203–215
- ⁹ Shaw RJ, Cantley LC. Ras, PI(3)K and mTOR signalling controls tumour cell growth. *Nature*. 2006;441(7092):424–430
- ¹⁰ https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf19/P190004B.pdf
- ¹¹ Baselga J *et al.* Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:904–916
- ¹² Di Leo A *et al.* Buparlisib plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer progressing on or after mTOR inhibition (BELLE-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:87–100
- ¹³ Goncalves M *et al.* Phosphatidylinositol 3-Kinase, Growth Disorders, and Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2052–2062
- ¹⁴ Godsland IF. Insulin Resistance and Hyperinsulinaemia in the Development and Progression of Cancer. *Clin Sci*. 2009;118:315–332

- ¹⁵ Sopasakis VR *et al.* Specific Roles of the p110 alpha Isoform of Phosphatidylinositol 3-kinase in Hepatic Insulin Signaling and Metabolic Regulation. *Cell Metab.* 2010;11:220–230
- ¹⁶ Zardavas D *et al.* Emerging targeted agents in metastatic breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10(4):191–210
- ¹⁷ Slomovitz BM, Coleman RL. The PI3K/AKT/mTOR Pathway as a Therapeutic Target in Endometrial Cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18(21):5856–5864
- ¹⁸ Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011;12(1):21–35
- ¹⁹ André F *et al.* Alpelisib + fulvestrant for HR+, HER2– advanced breast cancer: Results of the phase III SOLAR-1 trial. Presented at ESMO 2018; abstr. LBA3
- ²⁰ André F *et al.* Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929–1940 und Studienprotokoll (NCT02437318)
- ²¹ Juric D *et al.* Alpelisib + fulvestrant for advanced breast cancer: Subgroup analyses from the phase III SOLAR-1 trial. Presented at SABCS 29018; abstr. G53-08 (oral presentation)
- ²² ClinicalTrials.gov: Study Assessing the Efficacy and Safety of Alpelisib Plus Fulvestrant or Letrozole, Based on Prior Endocrine Therapy, in Patients With PIK3CA Mutation With Advanced Breast Cancer Who Have Progressed on or After Prior Treatments (BYLieve). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03056755> (abgerufen am 18.02.2020)
- ²³ Rugo HS *et al.* Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated (mut) hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2–) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDKi) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results. *J Clin Oncol.* 2020;38(suppl; abstr 1006), Presented at ASCO 2020; abstr. 1006
- ²⁴ Jiang X *et al.* The Tuberous Sclerosis Complex Regulates Trafficking of Glucose Transporters and Glucose Uptake. *Am J Pathol.* 2008;172:1748–1756
- ²⁵ Frame S *et al.* GSK3 Takes Centre Stage More Than 20 Years After Its Discovery. *Biochem J.* 2001;359:1–16
- ²⁶ Busaidy NL *et al.* Management of Metabolic Effects Associated With Anticancer Agents Targeting the PI3K-Akt-mTOR Pathway. *J Clin Oncol.* 2012;30:2919–2928
- ²⁷ Lee JJ *et al.* PI3K/Akt/mTOR Inhibitors in Breast Cancer. *Cancer Biol Med.* 2015;12:342–354
- ²⁸ Rudmann G. On-target and off-target-based toxicologic effects. *Toxicol Pathol.* 2013;41:310–314
- ²⁹ Boucher J *et al.* Insulin Receptor Signaling in Normal and Insulin-Resistant States. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6:a009191.
- ³⁰ Metz HE, McGarry Houghton A. Insulin Receptor Substrate Regulation of Phosphoinositide 3-kinase. *Clin Cancer Res.* 2011;17(2):206–211
- ³¹ Świdarska E *et al.* Role of PI3K/AKT Pathway in Insulin-Mediated Glucose Uptake. InTouchOpen. 2018. DOI:10.5772/intechopen.80402. <https://www.intechopen.com/books/blood-glucose-levels/role-of-pi3k-akt-pathway-in-insulin-mediated-glucose-uptake> (abgerufen am 30.06.2020)

- ³² Shulman GI. Cellular Mechanisms of Insulin Resistance. *J Clin Invest.* 2000;106(2):171–176
- ³³ Gonzales-Angulo AM *et al.* Safety, pharmacokinetics, and preliminary activity of the α -specific PI3K inhibitor BYL719: Results from the first-in-human study. *J Clin Oncol.* 2013;31(suppl; abstr 2531). Presented at ASCO 2013; abstr. 2531
- ³⁴ Juric D *et al.* Phase I Study of the Pi3K α Inhibitor Byl719, as a Single Agent in Patients with Advanced Solid Tumors (Ast). *Ann Oncol.* 2014;25(supplement 4):iv 150. Presented at ESMO 2014; abstr. 451PD
- ³⁵ Soares I *et al.* Drug Class Effects: Definitions and Practical Applications. *Rev Port Cardiol.* 2002;21(9):1031–1042
- ³⁶ Prescribing information Piqray® (USA)
- ³⁷ Rugo HS *et al.* Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for patients with hormone receptor-positive (HR+), HER2– advanced breast cancer (ABC): Management and time course of key adverse events of special interest (AESIs) in SOLAR-1. *Ann Oncol.* 2019;30(supplement 5):v 112–v113. Presented at ESMO 2019; abstr. 324P
- ³⁸ American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl. 1):S14–S31
- ³⁹ Landgraf R *et al.* Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie.* 2019;14(Suppl 2):S167–S187
- ⁴⁰ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0, veröffentlicht am 28.05.2009 (Version 4.03: 14.06.2010)
- ⁴¹ Davies MJ *et al.* Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) 2018. *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669–2701
- ⁴² Buse JB *et al.* 2019 Update To: Management of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2020;63(2):221–228
- ⁴³ Hopkins BD *et al.* Suppression of Insulin Feedback Enhances the Efficacy of PI3K Inhibitors. *Nature.* 2018;560(7719):499–503
- ⁴⁴ Danne T *et al.* International Consensus on Risk Management of Diabetic Ketoacidosis in Patients With Type 1 Diabetes Treated With Sodium-Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors. *Diabetes Care.* 2019;42(6):1147–1154
- ⁴⁵ Haak T *et al.* Therapie des Typ-1-Diabetes. Kurzfassung der S3-Leitlinie (AWMF-Registernummer: 057-013; 2. Auflage). *Diabetologie.* 2019;14(Suppl 2):S142–S152
- ⁴⁶ Schindler K *et al.* Clinical and histologic characterization of dermatologic adverse events from the pan-PI3K inhibitor buparlisib (BKM-120). *J Clin Oncol.* 2014;32(suppl): abstr. e20639.
- ⁴⁷ Piqray® (package insert). East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corp; 2019
- ⁴⁸ Novartis Data on File
- ⁴⁹ S3-Leitlinie Urtikaria. Teil 1: Klassifikation und Diagnostik der Urtikaria – deutschsprachige Version der internationalen S3-Leitlinie. *Allergo J.* 2011;20:249–258. https://dgaki.de/wp-content/uploads/2010/05/Leitlinie-Urtikaria_Teil1_AJ_052011_20_249_58.pdf (abgerufen am 30.06.2020)

- ⁵⁰ S3-Leitlinie Urtikaria. Teil 2: Therapie der Urtikaria – deutschsprachige Version der internationalen S3-Leitlinie. *Allergo J.* 2011;20:259–276. https://dgaki.de/wp-content/uploads/2010/05/Leitlinie-Urtikaria_Teil2_AJ_052011_20_259_76.pdf (abgerufen am 30.06.2020)
- ⁵¹ Barrios DM *et al.* Prevalence and characterization of dermatologic adverse events related to alpelisib (BYL719) in breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2020;38:(suppl; abstr 1063). Presented at ASCO 2020; abstr. 1063
- ⁵² Miller TW *et al.* Hyperactivation of phosphatidylinositol-3 kinase promotes escape from hormone dependence in estrogen receptor-positive human breast cancer. *J Clin Invest.* 2010;120(7):2406–2413
- ⁵³ CBYL719C2302, Novartis Data on file
- ⁵⁴ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0, veröffentlicht am 27.11.2017
- ⁵⁵ Nunnery SE, Mayer IA. Management of toxicity to isoform α -specific PI3K inhibitors. *Ann Oncol.* 2019;30(Supplement 10):x21–x29
- ⁵⁶ Mohr P – persönliche Kommunikation, 2020
- ⁵⁷ Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen - interdisziplinäre Querschnittsleitlinie, Stand November 2016. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-054OL.html> (abgerufen am 30.06.2020)
- ⁵⁸ Dodd MJ *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(1):39–47
- ⁵⁹ André F *et al.* Overall Survival Results from SOLAR-1, a Phase 3 Study of Alpelisib + Fulvestrant for HR+, HER2- Advanced Breast Cancer, Presented at ESMO 2020; abstr. LBA18

Abkürzungen

AI	Aromataseinhibitor	LKP	Leiter der klinischen Prüfung
AKT	Proteinkinase B (Serin-/Threoninkinase)	MATE	<i>Multi-antimicrobial Extrusion Protein</i>
ALT	Alanin-Aminotransferase	MRP	<i>Multidrug Resistance-Related Protein</i>
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit	mTOR	<i>mechanistic</i> (früher: <i>mammalian</i>) <i>Target of Rapamycin</i>
BCRP	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>	NG	Nüchtern-Glukose
BMI	<i>Body Mass Index</i>	NPG	Nüchtern-Plasmaglukose
BSEP	<i>Bile Salt Export Pump</i>	OAT	<i>Organic Anion Transporter</i>
CBR	klinische Benefitrate	OATP	<i>Organic Anion Transporting Polypeptide</i>
CDK	<i>Cyclin-Dependent Kinase</i> (Cyclin-abhängige Kinase)	OCT	<i>Organic Cation Transporter</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>	ORR	objektive Ansprechrate
ctDNA	zirkulierende Tumor-DNA	OS	Gesamtüberleben
CYP	Cytochrom P450	P-gp	P-Glykoprotein
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)	PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
DOR	Ansprechdauer	PI3K α	katalytische α -Untereinheit der Phosphatidylinositol-3-Kinase
DPP	Dipetidylpeptidase	PIK3CA	Gen, das für die katalytische α -Untereinheit der PI3K kodiert
DRESS	<i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> (Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen)	PIP2	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab	PIP3	Phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphat
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>	PFS	progressionsfreies Überleben
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate	PO	<i>per os</i> (oral)
ER	Östrogenrezeptor	PR	Progesteronrezeptor
FTA	Filmtablette	PTEN	<i>Phosphatase and Tensin Homolog</i>
γ GT	Gamma-Glutamyltransferase	QD	<i>quaque die</i> (einmal täglich)
GLP	<i>Glucagon-like Peptide</i> (Glukagon-ähnliches Peptid)	SGLT	<i>sodium dependent glucose transporter</i> (Natrium-abhängiger Glukosetransporter)
HbA1c	glykiertes Hämoglobin A	SLC	<i>Solute Carrier</i>
HER2-	humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativ	TEN	toxische epidermale Nekrolyse
HR	Hazard Ratio	UE	unerwünschtes Ereignis
HR+	Hormonrezeptor-positiv	ULN	<i>Upper Limit of Normal</i> (oberer Normwert)
IE	internationale Einheit		
i.m.	intramuskulär		
KI	Konfidenzintervall		

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25, 90429 Nürnberg